

U. PORTO



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO**

“Avaliação da Vitamina D e do Controlo Metabólico em Diabéticos Tipo 1”

**“Vitamin D and Metabolic Control evaluation in patients with Type 1
Diabetes”**



Helena Alexandra Gonçalves Ferreira

Orientadora: Dr.^a Cristina Arteiro

Trabalho de Investigação

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2012

Agradecimentos

À Dr.^a Cristina Arteiro, com quem tanto aprendi, pelo privilégio de ter sido sua orientanda e pela dedicação e paciência com que acompanhou todo meu estágio.

Ao Dr. Celestino Neves e à Dra. Sílvia Pinhão pelo apoio prestado para a elaboração deste trabalho de investigação.

Ao Dr. Rui Poínhos pela ajuda no tratamento estatístico dos dados recolhidos para este trabalho.

À Inês Abreu pela amizade, pelo companheirismo e pela ajuda incondicional.

Índice

Agradecimentos	i
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
Lista de Abreviaturas	iii
Introdução	1
Objetivos.....	5
Material e Métodos	5
Resultados.....	7
Discussão	12
Considerações Finais	15
Referências Bibliográficas	16
ANEXOS.....	19

RESUMO

Introdução: Estudos reportam uma elevada prevalência da deficiência de vitamina D em diabéticos tipo 1 e a sua associação com o mau controlo metabólico. **Objetivos:** Determinar a prevalência da deficiência de Vitamina D em diabéticos tipo 1 que frequentam a consulta externa do Centro Hospitalar de São João no Porto e avaliar a sua associação com o controlo glicémico. Avaliar a adequação nutricional da ingestão alimentar. **Métodos:** Foram avaliados 23 diabéticos tipo 1. A avaliação incluiu antropometria e doseamentos em jejum de A1c, 25(OH)D, creatinina, microalbuminúria, PTHi, fosfatase alcalina, cálcio, cálcio Ionizado, fósforo inorgânico, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL e triglicéridos. A ingestão alimentar foi avaliada através de um inquérito às 24h precedentes e de um Questionário de Frequência Alimentar. O grau de associação entre pares de variáveis foi medido pelos coeficientes de correlação de *Pearson*(r) e de *Spearman*(r_s). **Resultados:** Foram avaliados 7 homens e 16 mulheres com uma idade média de $33,2 \pm 10,2$ anos. A maioria (73,9%; $n=17$) dos casos revelou deficiência de 25(OH)D. Não se verificou uma associação com significado estatístico entre os valores de 25(OH)D e a A1c ($r=0,162$; $p=0,460$). A ingestão de macronutrientes neste grupo estava de acordo com as recomendações, mas a ingestão de vitamina D era inferior ao recomendado. **Conclusão:** Embora se verificasse uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, não se verificou uma correlação com significado estatístico entre os valores de 25(OH)D e o controlo glicémico nesta amostra. A amostra reduzida limita o poder do estudo na deteção das associações de interesse. **Palavras-Chave:** Vitamina D, Diabetes Mellitus tipo 1, A1c, ingestão alimentar.

ABSTRACT

Introduction: Studies report a high prevalence of vitamin D deficiency in Type 1 diabetics and its association with poor metabolic control. **Objectives:** To determine the prevalence of vitamin D deficiency in Type 1 diabetics who attend the external consultation of the São João Hospital Center in Oporto and evaluate its association with glycemic control. Evaluate the food intake nutritional adequacy.

Methods: We evaluated 23 type 1 diabetic patients. Anthropometric data and the values of biochemical determinations in fasting of A1c, 25(OH)D, creatinine, microalbuminuria, iPTH, alkaline phosphatase, calcium, ionized calcium, inorganic phosphorus, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides were collected. Food intake was evaluated through a 24-hour recall and through a Food Frequency Questioner. The degree of association between pairs of variables was measured through Pearson's (r) and Spearman's (r_s) correlation coefficients.

Results: We evaluated 7 men and 16 women with a mean age of $33,2 \pm 10,2$ years. The majority (73,9%; $n=17$) revealed 25(OH)D deficiency. There was no statistical significant association between values of 25(OH)D and A1c ($r=0,162$; $p=0,460$). Macronutrients' intake in this group was according to the recommendations but the vitamin D intake was below the recommended value.

Conclusion: Although there was a high prevalence of vitamin D deficiency in this group, there was no statistical significant association between values of 25(OH)D and glycemic control. The low sample number limits the study power in detecting the associations of interest. **Key words:** Vitamin D, Type 1 Diabetes Mellitus, A1c, food intake.

Lista de Abreviaturas

DM1 - Diabetes Mellitus Tipo 1.

D₂ - Vitamina D₂ ou ergocalciferol.

UV-B - Radiação ultravioleta B.

D₃ - Vitamina D₃ ou colecalciferol.

DBP - *Vitamin D-Binding Protein*.

25(OH)D - 25-hidroxivitamina-D ou calcidiol.

1,25(OH)₂D - 1,25-hidroxivitamina-D ou calcitriol.

PTH - Paratormona.

VDR - *Vitamin D receptors* (Recetores da vitamina D).

CHSJ - Centro Hospitalar de São João.

A1c - Hemoglobina glicosilada.

PTHi - Paratormona intermédia.

IMC - Índice de Massa Corporal.

SPF - *Sun Protection Factor*.

QFA - Questionário de Frequência Alimentar.

TCA - Tabela da Composição de Alimentos.

dp - desvio-padrão.

r - Correlação de *Pearson*.

r_s - Correlação de *Spearman*.

BII - Bomba Infusora de Insulina.

VET - Valor Energético Total.

ADA - *American Diabetes Association*.

IOM - *Institute of Medicine*.

Introdução

Conhecida como a *Sunshine Vitamin*, a vitamina D é também considerada uma hormona porque é produzida endogenamente e tem ação em órgãos alvo.⁽¹⁾ A sua principal função é a regulação do metabolismo ósseo.⁽¹⁻⁴⁾ No entanto, têm aumentado as evidências que relacionam a sua deficiência com numerosas doenças crónicas como a Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1).^(1, 5-7) O termo vitamina D engloba dois compostos: vitamina D₂ e vitamina D₃.^(6, 8) A vitamina D₂ ou ergocalciferol é convertido a partir do ergosterol existente nos fungos e nas leveduras quando são expostos à radiação ultravioleta B (UV-B).⁽⁸⁾ A vitamina D₃ ou colecalciferol é sintetizada quando a radiação UV-B (290-315nm) é absorvida pelo 7-deidrocolesterol incorporado na bicamada fosfolipídica da membrana plasmática das células da epiderme e da derme, sendo convertida inicialmente em précolecalciferol (prévitamina D₃), que à temperatura corporal, é rapidamente isomerizada em colecalciferol.^(2, 8) A fotoprodução de vitamina D é dependente da concentração de 7-deidrocolesterol e da incidência da radiação solar na pele que varia consoante a hora do dia, a latitude, a estação do ano, as condições climáticas e fatores individuais como a idade, o tipo de vestuário, o estilo de vida, o uso de protetor solar e a pigmentação da pele.^(6, 9, 10) A vitamina D₂ tem apenas um terço da atividade biológica da vitamina D₃.⁽¹⁾

A vitamina D circulante é principalmente (90%) produzida pela exposição da pele à radiação UV-B.⁽¹¹⁾ Quando a exposição ao sol é diminuta, como acontece no estilo de vida moderno, há uma maior dependência da alimentação para suprir as necessidades.⁽⁹⁾ Contudo, são poucos os alimentos que contêm naturalmente vitamina D e muitos não são consumidos frequentemente, como por exemplo os peixes gordos, como o salmão, e óleo de fígado de bacalhau que contêm D₃ e

cogumelos secos que contêm D₂.^(2, 12) A alimentação com alimentos enriquecidos, incluindo o leite, cereais de pequeno-almoço e margarinas tem sofrido expansão mas apenas satisfaz 10 a 40% das necessidades nutricionais.⁽²⁾ A vitamina D proveniente da alimentação é incorporada em quilomicrons e é transportada no sistema linfático até à circulação venosa, chegando ao fígado em quilomicrons remanescentes ou ligada à *Vitamin D-Binding Protein* (DBP).^(3, 6) A vitamina D sintetizada na pele é transportada com ligação à DBP até aos tecidos periféricos.^(3, 6)

A vitamina D formada por fotólise ou ingerida requer ativação em duas hidroxilações sucessivas.⁽³⁾ A primeira é rápida e ocorre no fígado para formar 25-hidroxitamina-D (25(OH)D) ou calcidiol, a forma predominante circulante da vitamina D.^(1, 3, 9) A segunda ocorre no rim pela ação da enzima α -1-hidroxilase originando 1,25-hidroxitamina-D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, a forma biologicamente mais ativa da vitamina D.^(1, 3) A síntese renal de 1,25(OH)₂D é sobretudo regulada pelo próprio calcitriol, pela paratormona (PTH) e pela concentração plasmática de cálcio e fósforo.^(1, 3, 6) Para avaliar o estado da vitamina D considera-se o valor da concentração plasmática de 25(OH)D que reflete a ingestão e a produção cutânea.⁽¹³⁾ Apesar de não haver consenso sobre os níveis ótimos de 25(OH)D, a deficiência de vitamina D é considerada por muitos autores como valores inferiores a 20ng/ml (50nmol/L) sendo que um nível de 21 a 29ng/ml (50 a 75nmol/L) é considerado insuficiente e níveis superiores a 30ng/ml (75nmol/L) é considerado suficiente.^(6, 7, 13) A Intoxicação só se verifica com níveis superiores a 150ng/ml (374nmol/L) ocorrendo hipercalcemia e hiperfosfatemia.^(6, 7, 13) Considerando estes intervalos de referência, cerca de mil milhões de pessoas no mundo têm deficiência de vitamina D ou vitamina D

insuficiente.⁽⁶⁾ A principal causa da deficiência de vitamina D é a redução da síntese cutânea, embora também possa ser causada pela redução da absorção, pelo aumento do catabolismo, induzido por exemplo por fármacos como anticonvulsivantes, antiretrovíricos e glucocorticoides e ainda por situações que afetem o metabolismo ou a ação da vitamina D, como por exemplo mutações genéticas, hepatopatias ou nefropatias.^(6, 7, 14)

O calcitriol funciona como uma hormona esteroide ligando-se a recetores nucleares da vitamina D (*VDR-Vitamin D receptors*) afetando a transcrição genética.^(1, 3, 4) No metabolismo ósseo o $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo e aumenta a reabsorção tubular no rim.⁽³⁾ Com défice de vitamina D apenas 10 a 15% do cálcio e 60% do fósforo da alimentação é absorvido no intestino.⁽⁶⁾ Sozinho ou juntamente com a PTH, o calcitriol estimula a mobilização de cálcio e fósforo do osso mantendo os níveis plasmáticos.⁽³⁾ A deficiência de vitamina D causa hiperparatiroidismo secundário o que origina a desmineralização óssea e causa atraso de crescimento e raquitismo em crianças e osteomalacia, osteoporose e aumento do risco de fraturas em adultos.^(6, 7) Os efeitos extra-ósseos da vitamina D são suportados pela presença dos recetores VDR numa grande variedade de órgãos e tecidos incluindo, monócitos e células beta pancreáticas.^(5, 6) Alguns destes tecidos e células expressam também a α -1-hidroxilase produzindo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ localmente.⁽⁶⁾ Direta ou indiretamente o calcitriol controla mais de 200 genes incluindo os responsáveis pela regulação da proliferação e diferenciação celular, resposta imunológica, apoptose e angiogénese.^(6, 7)

Os resultados de várias linhas de investigação sugerem que a destruição autoimune progressiva das células beta pancreáticas, característica da DM1,

pode ser potencialmente condicionada com a administração de vitamina D.⁽⁵⁾ Nesta patologia existe déficit severo de insulina e elevada expressão de marcadores inflamatórios.⁽¹⁵⁾ Cerca de 60 a 90% da DM1 é causada por fatores ambientais, como vírus, mas os fatores genéticos têm também alguma relevância, nomeadamente variações no sistema *HLA (Human Leucocyte Antigen)*.⁽¹⁵⁾ As evidências sugerem que o calcitriol promove a resposta humoral e inibe a produção de citocinas suprimindo a resposta inflamatória.⁽¹²⁾ Além disso, o calcitriol suprime metaloproteinases, enzimas que destroem a matriz intersticial.⁽¹⁵⁾ O 1,25(OH)₂D induz ainda a produção de peptídeos antimicrobianos modulando a imunidade inata.⁽¹⁾ Cooper *et al* verificou que 3 genes importantes no metabolismo do 25(OH)D revelam associação com o risco de DM1, indicando um papel da deficiência da vitamina D na etiologia genética da DM1.⁽¹⁶⁾ Estudos ecológicos mostraram que os padrões geográficos da incidência de DM1 sugerem um aumento da incidência da doença com o aumento da distância ao Equador (aumento da latitude), o que se relaciona com a menor fotoprodução de vitamina D.⁽¹⁷⁾ Outra base de evidência é a maior taxa de incidência da DM1 reportada durante os meses de inverno.⁽⁵⁾ Mohr *et al* verificou um aumento da taxa de incidência de DM1 na Finlândia paralelamente à redução das recomendações de vitamina D.⁽¹¹⁾ Alguns estudos sugerem que a toma de óleo de fígado de bacalhau durante a gravidez e infância está associada com a redução do risco de DM1.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Em adultos com diagnóstico recente de DM1, verificou-se que a suplementação com calcitriol reduziu temporariamente a doses de insulina necessárias, pelo aumento da sensibilidade à insulina.⁽¹⁸⁾ Khalid *et al* verificou que a suplementação em vitamina D₃ melhora o controlo glicémico em diabéticos tipo 1.⁽²¹⁾ A incidência de DM1 nas crianças a nível mundial tem vindo a aumentar

cerca de 3% por ano.⁽¹⁵⁾ Em Portugal, em 2010 foram detetados cerca do dobro de “novos casos” (0-19anos) do que em 2000.⁽²²⁾ Simultaneamente, estudos reportam uma elevada prevalência da deficiência de 25(OH)D em diabéticos tipo 1, inclusive aquando do diagnóstico, e a sua associação com o mau controlo metabólico.⁽²³⁻²⁸⁾ Por esta razão, é importante investigar sobre a prevalência deste fator de risco modificável na população portuguesa com DM1.

Objetivos

O objetivo principal deste estudo é determinar a prevalência da deficiência de Vitamina D em diabéticos tipo 1 que frequentam a consulta externa do Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de São João (CHSJ) no Porto e avaliar a sua associação com o controlo glicémico.

Foi ainda objetivo avaliar a adequação nutricional da ingestão alimentar.

Material e Métodos

Desde o início de Abril ao final de Junho de 2012 foram avaliados 23 diabéticos tipo 1, adultos, aqueles que possuíam todos os doseamentos bioquímicos necessários ao estudo no momento da consulta externa de Endocrinologia. Os indivíduos foram inquiridos após consentimento informado. Foram excluídos os que apresentavam nefropatia ou hepatopatias.

O questionário estruturado de administração indireta (Anexo 1) englobou informação sobre as características sociodemográficas, a duração da doença, a terapêutica com insulina e as complicações crónicas. Foram recolhidos os valores recentes dos doseamentos bioquímicos em jejum, nomeadamente hemoglobina glicosilada (A1c), Creatinina, Microalbuminúria, 25(OH)D, Paratormona intermédia (PTHi), Fosfatase Alcalina, Cálcio, Cálcio Ionizado, Fósforo Inorgânico, Colesterol Total, Colesterol-LDL, Colesterol-HDL e Triglicérideos. Estes doseamentos foram

feitos no Laboratório de Bioquímica do CHSJ e os intervalos de referência são os definidos por este laboratório. O Hiperparatireoidismo Secundário foi definido como um nível de PTHi superior a 65pg/ml. As datas dos doseamentos de 25(OH)D foram categorizadas segundo a estação do ano. Foi avaliada também a existência de alterações gastrointestinais e patologias que poderiam interferir com o metabolismo e/ou atividade da Vitamina D. Pela mesma razão foi registada a terapêutica farmacológica prescrita.

A avaliação antropométrica incluiu o peso atual, a estatura e o Índice de Massa Corporal (IMC). O peso e a estatura foram medidos utilizando a balança TANITA W-B 3000.

Foram avaliados parâmetros acerca do estilo de vida como a exposição solar durante a atividade profissional e/ou a prática de atividade física, o uso diário de protetor solar, assim como o fator de proteção utilizado (*SPF-Sun Protection Factor*).

Para avaliar a ingestão alimentar foi aplicado um inquérito às 24 horas precedentes com recurso ao *Manual de quantificação de alimentos* da faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto. A informação recolhida sobre a ingestão alimentar foi analisada utilizando o *software Food Processor[®] plus 7* e o respetivo manual de codificação. Foi também aplicado um Questionário de Frequência Alimentar (QFA) semiquantitativo para avaliar o consumo de alguns alimentos mais ricos em vitamina D nomeadamente: leite e iogurtes enriquecidos, ovos, peixes gordos, fígado, manteiga/margarinas e cereais de pequeno-almoço enriquecidos. A quantidade de vitamina D das porções padrão do QFA foi calculada usando a Tabela da Composição de Alimentos (TCA) portuguesa, a TCA inglesa e alguns rótulos dos produtos relatados.

Análise Estatística

A análise estatística foi efetuada com o *software* SPSS® versão 20.0 para *Windows*®. A análise estatística descritiva consistiu no cálculo de médias e desvios-padrão (dp), medianas e percentis e de frequências. Utilizou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar a normalidade das distribuições das variáveis cardinais. Tendo-se verificado que diversas variáveis da ingestão apresentavam distribuição significativamente diferente da normal, optou-se pela utilização de testes não paramétricos para todas estas variáveis. Usou-se o teste de *Mann-Whitney* para comparar ordens médias de amostras independentes. O grau de associação entre pares de variáveis foi medido pelos coeficientes de correlação de *Pearson*(r) e de *Spearman*(r_s). Rejeitou-se a hipótese nula quando o nível de significância crítico para a sua rejeição (p) foi inferior a 0,05.

Resultados

A amostra deste estudo incluiu 23 diabéticos tipo 1 de raça caucasiana, dos quais 87% (n=20) residentes no distrito do Porto. Apenas 30,4% (n=7) dos diabéticos eram do género masculino e 69,6% (n=16) eram do género feminino. A média de idades era 33,2 ± 10,2 anos e o IMC era em média 24,3 ± 4,2kg/m². A duração da doença era na maioria (87,0%) superior a 5 anos. Alguns diabéticos (43,5%; n=10) eram portadores de BII colocada há 5 ou menos anos. (Tabela 1)

Tabela 1 Características da amostra (BII – Bomba Infusora de Insulina).

Masculino	30,4% (n=7)
Feminino	69,6% (n=16)
DM1 <5 anos	13,0% (n=3)
DM1 >5 anos	87,0% (n=20)
BII	43,5% (n=10)
BII 1-5 anos	34,8% (n=8)
BII <1 ano	8,7% (n=2)
Idade (anos)	33,2 ± 10,2
IMC (kg/m ²)	24,3 ± 4,2

Apenas 4 (17,4%) diabéticos apresentavam complicações crônicas nomeadamente retinopatia (n=3) e Acidente Vascular Cerebral (n=1). Cinco (21,7%) casos apresentavam alterações da função tiroideia, nomeadamente, hipotireoidismo (n=3) e hipertireoidismo (n=2) sendo que um dos casos era Doença de Graves. Relativamente à terapia farmacológica, 65,2% (n=15) da amostra utilizava outros fármacos além da insulina, incluindo antidiabéticos (n=7), antihipertensores (n=6), glucocorticoides (n=2) e anticonvulsivantes (n=1). Alguns diabéticos (26,1%; n=6) referiram fazer suplementação alimentar nomeadamente multivitamínicos (n=2), suplementação em magnésio (n=2) e em 2 diabéticos a suplementação em Vitamina D₃ tinha sido prescrita muito recentemente após o conhecimento dos respetivos doseamentos. Nenhum diabético referiu uma atividade profissional exposta à luz solar. Dezassete pessoas referiram praticar atividade física, em média 148,3±145,6 minutos por semana, mas nunca no período no qual a intensidade da radiação UV-B é mais elevada (das 10h às 15h). Apenas 5 (21,7%) diabéticos utilizavam protetor solar diariamente na face: dois referiram utilizar SPF15, dois SPF50 e um não soube especificar.

Na tabela 2 constam os valores da média dos doseamentos bioquímicos. A A1c média foi de 8,0±1,4%, no entanto, é de salientar que nos diabéticos portadores de bomba a média da A1c foi de 7,5 ± 0,7%. Os níveis plasmáticos de 25(OH)D foram em média 16,6±7,9ng/ml. A maioria (73,9%; n=17) dos casos revelou deficiência desta vitamina. (Tabela 3) No total, apenas 3 (13%) diabéticos apresentavam o valor da PTHi superior a 65pg/ml, também associado a níveis de 25(OH)D inferiores a 20ng/ml.

Tabela 2 Doseamentos Bioquímicos.

	média±dp	Mínimo	Máximo	Referência
A1c	8,0 ± 1,4	6,3	12,0	4-6 %
Creatinina	0,7 ± 0,1	0,5	1,0	0,6-1,1 mg/dL
Microalbuminúria	4,6 ± 5,5	1,2	20,3	<20 mg/L
25(OH)D	16,6 ± 7,8	3,0	34,0	>30 ng/ml
PTHi	40,5 ± 15,0	17,9	70,5	10,0-65,0 pg/ml
Fosfatase Alcalina	75,8 ± 24,2	45,0	130,0	100-450 U/L
Cálcio	4,9 ± 0,2	4,5	5,4	4,2-5,1 mEq/L
Cálcio Ionizado	2,5 ± 0,1	2,36	2,72	2,26-2,64 mEq/L
Fósforo inorgânico	3,6 ± 0,9	2,40	5,30	2,7-4,5 mg/dL
Colesterol Total	182,8 ± 41,1	115,0	327,0	<200 mg/dL
Colesterol LDL	100,1 ± 44,4	40,0	254,0	<130 mg/dL
Colesterol HDL	63,4 ± 15,5	29,0	94,0	>60 mg/dL
Triglicerídeos	84,0 ± 34,6	43,0	176,0	<150 mg/dL

Tabela 3 Níveis de 25(OH)D (ng/ml).

25(OH)D ng/ml	
Deficiência (<20ng/ml)	73,9% n=17
Insuficiente (20-30ng/ml)	17,4% n=4
Recomendável (>30ng/ml)	8,7% n=2

A tabela 4 representa a média dos valores de 25(OH)D de acordo com a estação do ano na qual foram efetuados os doseamentos.

Tabela 4 Médias dos valores de 25(OH)D (ng/ml) por estação do ano (média±dp).

25(OH)D (ng/ml)			
Primavera (n=12)	Verão (n=3)	Outono (n=2)	Inverno (n=6)
13,3 ± 7,1	23,3 ± 9,5	16,5 ± 2,1	20,0 ± 7,2

A mediana dos valores de 25(OH)D nas mulheres (P50=16,0ng/ml) foi superior à dos homens (P50=14,0ng/ml) (Tabela 5), contudo não foram encontradas diferenças com significado estatístico.

Tabela 5 Percentis de 25(OH)D (ng/ml) de acordo com o género.

25(OH)D (ng/ml)						p
Feminino (n=16)			Masculino (n=7)			
P25	P50	P75	P25	P50	P75	0,384
12,5	16,0	25,0	11,0	14,0	20,0	

Na tabela 6 consta a ingestão média avaliada através do inquérito às 24 horas precedentes e as recomendações nutricionais.

Tabela 6 Inquérito às 24 horas precedentes (VET – Valor Energético Total).

Ingestão	média ± dp	Recomendações
		ADA*
VET (kcal)	1724,9 ± 670,7	
Proteína (g)	81,9 ± 30,1 (19% VET)	15 a 20 %VET
Hidratos de Carbono(g)	202,5 ± 75,6 (47% VET)	45 a 65 %VET(>130g/dia)
Gordura Total (g)	57,2 ± 30,5 (30% VET)	25 a 35 %VET
Gordura Saturada (g)	16,10 ± 8,75 (8% VET)	<7 %VET
Gordura Trans (g)	1,42 ± 2,52	Minimizar
Colesterol (mg)	242,03 ± 140,47	<200 mg/dia
Fibra (g)	14,1 ± 6,0	14 g/1000kcal
Álcool (g)	2,9 ± 9,3	
Cafeína (mg)	68,1 ± 67,3	
		IOM**
Vitamina D (UI)	15,3 ± 21,6	600 UI/dia
Vitamina D (µg)	1,3 ± 2,4	15 µg/dia
Cálcio (mg)	929,2 ± 502,3	1000-1300 mg/dia
Fósforo (mg)	1160,9 ± 539,9	700 mg/dia

*ADA – American Diabetes Association⁽²⁹⁾. ** IOM - Institute of Medicine^(30, 31).

Relativamente ao QFA verificou-se que apenas 3 pessoas referiram consumir leite enriquecido com vitamina D diariamente. Os alimentos mais referenciados foram os ovos (n=22). Na tabela 7 consta a média da contribuição avaliada pelo QFA para a ingestão diária de vitamina D (µg): o valor máximo observado de 17,7µg refere-se a um indivíduo que relatou consumir peixes gordos uma vez por dia numa quantidade superior a 125g. No anexo 2 apresentam-se todos os resultados da avaliação pelo QFA.

Tabela 7 Quantidade de vitamina D avaliada pelo QFA.

QFA - Vitamina D (μg)		
Média \pm dp	Mínimo	Máximo
3,8 \pm 3,9	0,1	17,7

Na tabela 8 estão representadas as correlações entre os valores de 25(OH)D e a idade, o IMC e os doseamentos bioquímicos. Apenas se verificou uma associação inversa com significado estatístico entre o valor de 25(OH)D e a idade e entre o valor de 25(OH)D e o valor da PTHi.

Tabela 8 Correlação entre os valores de 25(OH)D e a idade, o IMC e doseamentos bioquímicos (* $p < 0,05$).

	<i>r</i>	<i>p</i>
Idade (n=23)	-0,415*	0,049
IMC (n=23)	0,223	0,307
A1c (%) (n=23)	0,162	0,460
Creatinina (mg/dL) (n=23)	0,030	0,893
Microalbuminúria (mg/L) (n=21)	0,315	0,164
PTHi (pg/ml) (n=23)	-0,435*	0,038
Fosfatase Alcalina (U/L) (n=16)	-0,145	0,591
Cálcio (mEq/L) (n=22)	0,136	0,548
Cálcio Ionizado (mEq/L) (n=20)	-0,049	0,836
Fósforo inorgânico (mg/dL) (n=22)	0,091	0,686
Colesterol Total (mg/dL) (n=23)	-0,050	0,820
Colesterol LDL (mg/dL) (n=22)	-0,080	0,722
Colesterol HDL (mg/dL) (n=23)	0,223	0,306
Triglicérides (mg/dL) (n=22)	0,007	0,974

A tabela 9 mostra as correlações entre os valores de 25(OH)D e a ingestão alimentar. Verificou-se uma associação inversa com significado estatístico entre o valor de 25(OH)D e a ingestão energética total diária, de proteínas, de hidratos de carbono, de fibra, de cálcio e de fósforo. Verificou-se uma associação inversa entre o valor de 25(OH)D e a ingestão de gordura total, mas sem significado estatístico. Não se verificou uma associação estatisticamente significativa entre o

valor de 25(OH)D e a ingestão de vitamina D (μg) avaliada pelo QFA e pelo inquérito alimentar às 24 horas precedentes.

Tabela 9 Correlação entre os valores de 25(OH)D e a Ingestão de alimentos (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

n=23	r_s	p
QFA	-0,061	0,781
VET (kcal)	-0,458*	0,028
Proteína (g)	-0,524*	0,010
Hidratos de Carbono (g)	-0,536**	0,008
Gordura Total (g)	-0,336	0,117
Gordura Saturada (g)	-0,129	0,558
Gordura Trans (g)	0,005	0,981
Colesterol (mg)	-0,322	0,134
Fibra (g)	-0,523*	0,010
Vitamina D (UI)	0,354	0,097
Vitamina D (μg)	0,214	0,327
Cálcio (mg)	-0,571**	0,004
Fósforo (mg)	-0,633**	0,001
Álcool (g)	-0,022	0,921
Cafeína (mg)	-0,088	0,690

Discussão

Este estudo englobou uma amostra de conveniência, constituída maioritariamente por mulheres. A maior parte destes diabéticos tinha uma duração da DM1 superior a 5 anos, no entanto é de salientar a baixa ocorrência de complicações crónicas. Avaliando a média da A1c verificou-se que neste grupo o controlo glicémico não está de acordo com as orientações para a DM1.⁽³²⁾

Nesta amostra não se verificou uma associação com significado estatístico entre os níveis de 25(OH)D e o controlo glicémico. Alguns estudos relataram a associação entre o défice de 25(OH)D e o mau controlo metabólico em diabéticos tipo 1.⁽²⁵⁻²⁷⁾ Neste estudo a correlação encontrada entre a A1c e os doseamentos de 25(OH)D foi positiva, fato que contraria os resultados anteriormente referidos.

No grupo avaliado verificou-se uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D, aspeto semelhante ao reportado por estudos anteriores.⁽²³⁻²⁶⁾

Não foi encontrada uma correspondência dos valores de 25(OH)D com as diferentes estações do ano, fato que pode ser explicado pela fraca exposição solar no dia-a-dia relatada por todos os diabéticos. É curioso salientar que a média destes doseamentos no inverno é superior à dos doseamentos na primavera e no outono, uma vez que Portugal está localizado a uma latitude superior (42°9' a 36°57'N) à do limite para a síntese de vitamina D nesta estação do ano (35°N).^(2, 6, 33)

Os níveis plasmáticos de 25(OH)D foram mais baixos nos homens, resultados concordantes com o estudo de Littorin *et al.*⁽²⁴⁾ A correlação inversa entre o valor de 25(OH)D e a idade pode ser explicada pelo fato de a capacidade de síntese cutânea diminuir com o envelhecimento.^(2, 6)

A correlação inversa entre o valor de 25(OH)D e a PTH explica-se pelo metabolismo ósseo e reflete a resposta fisiológica da PTH à baixa concentração de 25(OH)D.^(1, 3) O mesmo processo fisiológico poderá justificar a associação inversa entre os doseamentos de 25(OH)D e a ingestão de cálcio e de fósforo. Contudo, não se verificou associação com os restantes marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo. Nesta amostra há uma baixa prevalência de hiperparatiroidismo secundário nos casos que apresentam deficiência de vitamina D, fato também relatado por outros estudos.^(23, 25) Poderá haver duas explicações para este resultado: primeiro a resposta do eixo PTH-Vitamina D está condicionado em diabéticos; segundo a PTH é reduzida pela ingestão elevada de cálcio mesmo com défice de 25(OH)D.^(15, 23) A amostra tinha uma ingestão média de cálcio perto das recomendações do IOM.⁽³⁰⁾ Podemos então especular que não

se verificou uma subida acentuada da PTH devido à ingestão de cálcio aproximada às recomendações. Além disso a hipocalcémia pode não ter atingido níveis suficientes (Cálcio ionizado $<1,22\text{mmol/L}$ ou $<2,44\text{mEq/L}$) para estimular a resposta da PTH.⁽²³⁾

Relativamente à ingestão de macronutrientes verificou-se que de um modo geral estes diabéticos têm uma alimentação dentro das recomendações da ADA.⁽²⁹⁾ Contudo, a associação inversa entre o valor de 25(OH)D e a ingestão energética total e de macronutrientes indica que um elevado aporte de vitamina D não está necessariamente relacionado quantitativamente com a ingestão. Pela avaliação da ingestão de vitamina D podemos especular que a ingestão diária desta amostra estará abaixo das recomendações do IOM. O fato de não haver uma correlação com significado estatístico entre a contribuição de vitamina D avaliada pelo inquérito às 24 horas precedentes e pelo QFA e os doseamentos de 25(OH)D demonstra que são relatados poucos alimentos que contêm naturalmente vitamina D e estes não são consumidos habitualmente. Paralelamente, nenhum dos indivíduos apresenta uma elevada exposição à radiação UV-B no seu quotidiano. Logo, a baixa ingestão e a incapacidade de síntese associada ao estilo de vida poderá ser a principal causa da deficiência de vitamina D nesta amostra.

É reconhecido que níveis de 25(OH)D superiores a 30ng/ml são necessários para ter os benefícios totais da vitamina D e isto requer 20 a 25 μg (800 a 1000 UI) de vitamina D por dia proveniente da exposição solar ou da alimentação.⁽²⁾ No entanto, é difícil obter as necessidades de vitamina D baseando apenas na alimentação.⁽⁶⁾ Por outro lado, a exposição excessiva ao sol também aumenta o risco de desenvolvimento de cancro da pele.^(6, 12) Por isso, exposição à radiação

solar moderada e o uso de suplementos são necessários para atingir as recomendações.⁽⁶⁾

Este trabalho apresenta algumas limitações, nomeadamente o reduzido tamanho da amostra e o fato de apenas utilizar um inquérito às 24 horas precedentes para avaliar a ingestão. Nos estudos sobre a etiologia da DM1 são necessárias amostras maiores e a avaliação da alimentação a longo prazo.⁽³⁴⁾ O tabagismo também provoca redução da PTH por isso seria importante ter em conta este fator.⁽¹⁵⁾

Considerações Finais

As evidências disponíveis atualmente sobre a associação entre a vitamina D e a DM1 são razoavelmente consistentes e com explicações biológicas plausíveis para os potenciais benefícios.⁽⁵⁾ No entanto, na sua maioria resultam de estudos observacionais o que não permite inferir relações de causalidade. Contudo, foi demonstrado que o défice severo de vitamina D após o diagnóstico da DM1 é um preditor forte e independente da mortalidade total e baixos níveis de 25(OH)D associam-se ao aumento do estado proinflamatório na DM1.^(27, 28) Apesar destas evidências, não existem muitos estudos experimentais randomizados que usem a vitamina D para prevenir ou tratar a DM1 e de onde se possam deduzir conclusões seguras sobre a possível utilidade da reposição dos níveis de 25(OH)D na prevenção ou no tratamento da DM1.⁽⁵⁾ Por esta razão, ainda não existe evidência para a inclusão da monitorização deste indicador bioquímico na prevenção e/ou na terapêutica desta doença.

Relativamente a este estudo será de todo o interesse o seu desenvolvimento de forma a ser possível esclarecer a associação entre a vitamina D e o controlo glicémico em diabéticos tipo 1.

Referências Bibliográficas

1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health [Research Support, N.I.H., Extramural Review]. *The American journal of clinical nutrition*. 2008; 88(2):491S-99S.
2. Holick MF. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Advances in experimental medicine and biology*. 2008; 624:1-15.
3. Mahan L, Escott-Stump S. The Nutrientes and Their Metabolism. In: Krause's food & nutrition therapy. 12 th ed. Canada: Elsevier; 2008. p. 74-78.
4. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 80(6 Suppl):1689S-96S.
5. Hypponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010; 12(9):737-43.
6. Holick MF. Vitamin D deficiency [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(3):266-81.
7. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences [Review]. *The American journal of clinical nutrition*. 2008; 87(4):1080S-6S.
8. Tangpricha V. Vitamin D in food and supplements. *The American journal of clinical nutrition*. 2012; 95(6):1299-300.
9. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries [Review]. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2003; 62(4):813-21.
10. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D [Comparative Study Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2007; 460(2):213-7.
11. Mohr SB, Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Ricordi C. Is There a Role of Vitamin D Deficiency in Type 1 Diabetes of Children? *American journal of preventive medicine*. 2010; 39(2):189-90.
12. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. [Vitamin D: evidence and controversies] [Review]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2011; 102(8):572-88.
13. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. *Annals of epidemiology*. 2009; 19(2):73-8.
14. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review [Review]. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM*. 2009; 22(6):698-706.
15. Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks [Review]. *Current drug targets*. 2011; 12(1):61-87.
16. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, et al. Inherited Variation in Vitamin D Genes Is Associated With Predisposition to Autoimmune Disease Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2011; 60(5):1624-31.

17. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Diabetologia*. 2008; 51(8):1391-8.
18. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus [Review]. *Endocrine*. 2009; 35(1):11-7.
19. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Lancet*. 2001; 358(9292):1500-3.
20. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78(6):1128-34.
21. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency [Clinical Trial]. *Annals of Saudi medicine*. 2010; 30(6):454-8.
22. Correia LG, Vida JMB, Almeida JPFd, Cardoso SM, Duarte JS, Duarte R, et al. *Diabetes: Factos e Números 2011 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*. Lisboa: Multimédia, Design e Imagem, Lda; 2012.
23. Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Fluck CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss medical weekly*. 2010; 140:w13091.
24. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS) [Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Diabetologia*. 2006; 49(12):2847-52.
25. Mutlu A, Mutlu GY, Ozsu E, Cizmecioglu FM, Hatun S. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2011; 3(4):179-83.
26. Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. *The Journal of pediatrics*. 2009; 154(1):132-4.
27. Devaraj S, Yun JM, Duncan-Staley CR, Jialal I. Low vitamin D levels correlate with the proinflammatory state in type 1 diabetic subjects with and without microvascular complications [Research Support, N.I.H., Extramural]. *American journal of clinical pathology*. 2011; 135(3):429-33.
28. Joergensen C, Hovind P, Schmedes A, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Diabetes care*. 2011; 34(5):1081-5.
29. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association [Practice Guideline]. *Diabetes care*. 2008; 31 Suppl 1:S61-78.
30. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011; 96(1):53-8.

31. Yates AA, Schlicker SA, Suitor CW. Dietary Reference Intakes: the new basis for recommendations for calcium and related nutrients, B vitamins, and choline [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S. Review]. *Journal of the American Dietetic Association*. 1998; 98(6):699-706.
32. Standards of medical care in diabetes--2012 [Practice Guideline Review]. *Diabetes care*. 2012; 35 Suppl 1:S11-63.
33. Brito RSd. Atlas de Portugal. Sistema Nacional de Informação Geográfica (SNIG). Disponível em: <http://www.igeo.pt/atlas/Cap1/Cap1c.html>.
34. Virtanen SM, Knip M. Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age [Review]. *The American journal of clinical nutrition*. 2003; 78(6):1053-67.

ANEXOS

ANEXO 1 – Protocolo do estudo.

PROTOCOLO	
TRABALHO DE INVESTIGAÇÃO “DM TIPO 1 E VITAMINA D”	
Data: (dd/mm/ano) _____	NOME: _____
Nº Processo: _____	
<u>DADOS PESSOAIS</u>	
Idade: _____ anos	Sexo: F _____ M _____
Diagnóstico: DM Tipo1 B.I.I.: Sim _____ Não _____ Duração B.I.I. <1ano _____ 1-5anos _____ >5anos _____	
Duração da DM Tipo 1: ≤5 anos _____ >5anos _____	
Insulinoterapia : _____	
Actividade profissional: _____	
Local: Exposto _____ Não exposto _____	
Horário/Frequência: _____	
Actividade física: Sedentária _____ Leve _____ Moderada _____ Elevada _____	
Local: Exposto _____ Não exposto _____	
Horário/Frequência: _____	
Local onde vive: _____ Meio urbano _____ Meio rural _____	
Uso de protector solar: Sim _____ Não _____ Factor: _____ SPF	
Medicação: Sim _____ Não _____ Qual: _____ (Glucocorticóides _____ Antiretrovíricos _____ Antifúngicos _____ Fenobarbital _____ Fenitoina _____)	
Suplementação vitamínica: Sim _____ Não _____ Qual: _____	
Patologia: Sim _____ Não _____ Intestinal _____ Gástrica _____ Renal _____ Hepática _____ Tiróide _____ Paratiróide _____	
Qual: _____	
Complicações crónicas: Sim _____ Não _____	
<u>Microvasculares:</u> Nefropatia _____ Retinopatia _____ Neuropatia _____	
<u>Macrovasculares:</u> EAM/Angina _____ AVC _____ D. Vascular periférica _____	
Trânsito intestinal: Normal _____ Obstipação _____ Diarreia _____	
<u>DADOS ANTROPOMÉTRICOS</u>	
Estatura: _____ cm	
Peso: _____ Kg	IMC: _____ Kg/m ²

DADOS ANALÍTICOS

HbgA1c_____%	Cálcio_____mEq/L
Creatinina_____mg/dL	Fósforo_____mg/dL
Microalbuminúria_____mg/L	CT_____mg/dL
25-OH-Vitamina D_____ng/ml	LDL_____mg/dL
PTHi_____pg/ml	HDL_____mg/dL
Fosfatase alcalina_____U/L	TG_____mg/dL

Inquérito às 24h precedentes

Nº Processo _____ Data de realização do inquérito (dd/mm/ano) _____

1. Tente lembrar-se do seu **dia de ontem**:

- 1.1. A que horas acordou? ___ h ___ m
 1.2. A que horas adormeceu? ___ h ___ m

2. Tente descrever **tudo o que comeu e bebeu** durante o dia de ontem:

Nome	Hora	Local	C/quem	Alimentos/Bebidas Quantidades/Tipos de confeção
1ª				
2ª				
3ª				
4ª				
5ª				
6ª				
7ª				
8ª				

3. O dia de ontem foi um dia alimentar normal? Sim ___ Não ___

3.1. Se não, o que foi diferente? _____

Questionário de Frequência Alimentar

		Frequência Alimentar								Quantidade		
		Nunca ou <1mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	>6 por dia	Porção média	A sua porção é < = >
Marca:	I. Produtos lácteos										Porção média	A sua porção é < = >
	Leite enriquecido										1 chávena = 250ml	
	logurtes sólidos enriquecidos										1 = 125g	
	logurtes Líquidos enriquecidos										1=180 ml	
Método de confeção:	II.Ovos, carnes e peixes										Porção média	A sua porção é < = >
	Ovos										Um	
	Peixes Gordos (Salmão, Dourada, Cavala, Sardinha...)										1 porção = 125g	
	Atum Enlatado										1 lata peq.(120g)	
	Fígado (vaca, vitela, porco)										1 porção = 100g	
	Fígado de galinha										Um (30g)	
	III.Óleos e gorduras										Porção média	A sua porção é < = >
	Manteiga										1 colher de chá (5g)	
	Margarinas										1 colher de chá (5g)	
Marca:	IV.Cereais										Porção média	A sua porção é < = >
	Cereais enriquecidos ("Come Flakes", "All Bran", "Nestum"...)										1 chávena = 40g	

ANEXO 2 – Resultados da avaliação pelo QFA.

Tabela 10 Frequência de ingestão avaliada pelo QFA.

Alimentos	Frequência Alimentar									Quantidade			n	
	Nunca ou <1mês	1-3 por mês	1 por sem	2-4 por sem	5-6 por sem	1 por dia	2-3 por dia	4-5 por dia	>6 por dia	Porção média	<	=		>
	n	n	n	n	n	n	n	n	n		n			
Leite enriquecido	20	-	-	-	-	2	1	-	-	250ml	-	3	-	3
logurtes enriquecidos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Ovos	1	8	9	5	-	-	-	-	-	Um	-	19	3	22
Peixes Gordos	2	11	5	4	-	1	-	-	-	125g	-	3	18	21
Atum enlatado	4	12	4	3	-	-	-	-	-	120g	13	7	1	21
Fígado (vaca, vitela, porco)	20	3	-	-	-	-	-	-	-	100g	-	3	3	6
Fígado de galinha	20	3	-	-	-	-	-	-	-	30g	-	4	-	4
Manteiga	7	-	2	4	1	6	3	-	-	5g	2	11	3	16
Margarinas	16	2	1	1	-	3	-	-	-	5g	-	4	5	9
Cereais enriquecidos	21	-	-	1	-	1	-	-	-	40g	1	1	1	3