



Revisión monográfica

Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2

José Roberto Gómez-Cruz*

Resumen

La importancia de la vitamina D en el metabolismo óseo y mineral es bien conocida. Recientemente se ha generado un cúmulo de conocimientos sobre otras acciones de la VD, en particular sobre su participación en el metabolismo de la glucosa. Estudios en animales y en humanos demostraron que modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina. Para explorar la asociación entre los niveles de VD y el riesgo de diabetes mellitus (DM) se revisó la evidencia disponible hasta el momento, empezando con estudios transversales, pasando por estudios de cohortes y terminando con los estudios de intervención, con un breve comentario acerca de los hallazgos de estudios genéticos. Los estudios observacionales, tanto transversales como de cohortes demostraron una asociación consistente e inversa entre los niveles de VD y el riesgo de DM, sin embargo, los estudios de intervención presentan datos no tan claros, posiblemente relacionados con la metodología empleada. Este contexto abre la oportunidad de desarrollar nuevos trabajos prospectivos y experimentales que permitan responder de manera más firme esta asociación.

Palabras clave: Vitamina D, diabetes mellitus.

Abstract

The importance of vitamin D in the bone and mineral metabolism is well-known. Recently an accumulation of knowledge has been generated on other actions of vitamin D, in particular on its participation in the metabolism of the glucose. Human and animal studies demonstrated that vitamin D modulates insulin secretion and insulin sensibility. In order to explore the association between the vitamin levels D and the risk of diabetes mellitus (DM) the evidence available was reviewed until the moment, beginning with cross-sectional studies, happening through cohort studies and finishing with the intervention studies, with a brief commentary to near the findings of genetic studies. Observational studies, as cross-sectional and cohort studies demonstrated a consistent and inverse association between the vitamin D levels and the risk of DM, nevertheless the intervention studies present data not so clear, possibly related to the methodology used. This context opens the opportunity to develop new experimental research that responds this association.

Key words: Vitamin D, diabetes mellitus.

Introducción

La importancia de la vitamina D (VD) en el metabolismo óseo y mineral es indiscutible. Sin embargo, recientemente, distintas líneas de investigación generaron una gran cantidad de conocimiento sobre su participación en el metabolismo de la glucosa y documentaron que la VD modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina. Estudios en animales y en humanos mostraron una relación entre los niveles de VD y el riesgo de diabetes mellitus (DM), el objetivo de esta revisión es presentar un panorama actual sobre la información científica disponible al respecto.

Vitamina D metabolismo y actividad biológica

La VD o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Se le puede obtener de una fuente exógena a través de los alimentos (cerca del 30%),¹ o de la producción endógena. La piel es el principal órgano productor de VD, la exposición a la luz solar, en particular a los rayos ultravioleta (UVB) con una longitud de onda de 290 a 315 nm, provoca la conversión fotoquímica del 7-dihidrocolesterol (DHC) en previtamina D₃¹⁻³ la cual es termolábil y posteriormente se isomeriza en vitamina D₃. Para que la vitamina D₃ ejerza su actividad biológica debe hidroxilarse en dos sitios para transformarse en 1,25

* Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz.

Fecha de recepción: 01-Diciembre-2010
Fecha de aceptación: 20-Diciembre-2010

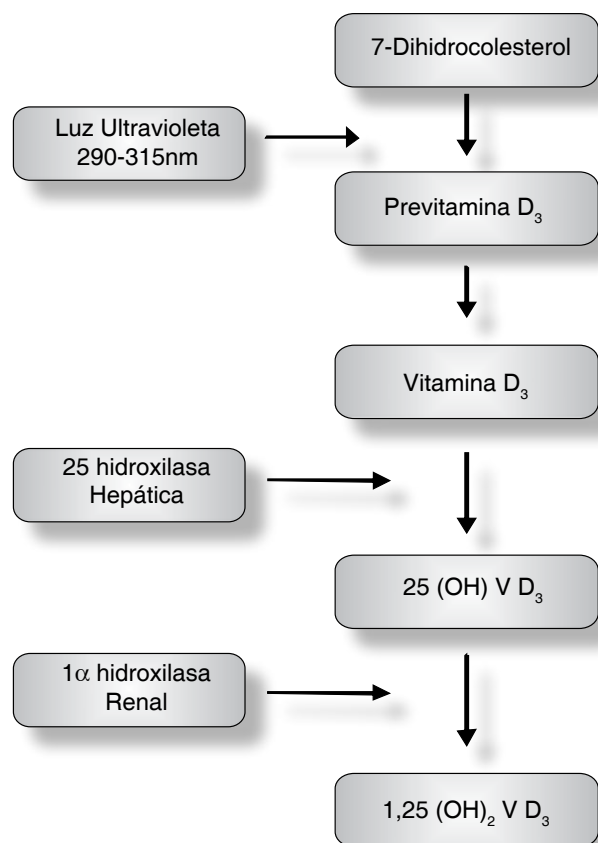


Figura 1. Síntesis de la vitamina D.

dihidroxitamina D₃ (1,25 (OH)₂ D₃). La primera hidroxilación ocurre en el hígado en la posición 25 formando la 25-hidroxi vitamina D₃ (25(OH)D₃), la segunda hidroxilación se realiza en el riñón en la posición 1, generando a la 1,25 (OH)₂ D₃^{2,4} (Figura 1). Estas reacciones son catalizadas por la 25 hidroxilasa y la 1 α hidroxilasa en el hígado y en el riñón respectivamente, ambas enzimas pertenecen a la familia de hidroxilasas esteroideas, dependientes del citocromo P450.⁵ La 25(OH)D₃ tiene una vida media de 10 a 21 días, refleja de manera adecuada el contenido de la VD, y es la forma que se prefiere medir para establecer los niveles de vitamina D en el organismo. La vida media de la 1,25(OH)₂ D₃ es de 4-5 horas. Varias células y tejidos expresan la 1 α hidroxilasa como la próstata, mama, colon, pulmón, placenta, macrófagos, células inmunes, células óseas y células β pancreáticas y tienen la capacidad de producir de manera local 1,25(OH)₂ D₃, la que actúa de manera autocrina y paracrina.

La enzima 24 hidroxilasa es la encargada de llevar a cabo el catabolismo de la 1,25 (OH)₂ VD₃ y de la 25(OH) VD₃, esto lo efectúa mediante una serie de oxidaciones que terminan en la inactivación de ambas formas de VD.

La enzima 24 hidroxilasa se encuentra en el riñón, este es el principal sitio del catabolismo de la VD.

Los principales efectos biológicos de la vitamina D están relacionados con la homeostasis del calcio, del fósforo y con la regulación de la remodelación ósea.^{4,6} Esto lo logra aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo y la reabsorción renal de calcio. Además de los sitios mencionados la VD tiene otros blancos como el corazón, estómago, hígado, cerebro, piel, tiroides, paratiroides, glándulas adrenales, islotes pancreáticos y células inmunológicas;⁷ en estas últimas la vitamina D disminuye la expresión de varias citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α, interleucina (IL) 6, IL-1 e IL-8^{8,9} (Figura 2).

Acciones moleculares de la vitamina D

El receptor de la VD (RVD) se expresa en todos los tejidos del ser humano. La unión de la 1,25 (OH)₂ VD₃ a su receptor regula la expresión de los genes de respuesta a VD. La afinidad de la 1,25 (OH)₂ VD₃ por el RVD es 100 veces mayor que la de la 25(OH)VD₃. Una vez que la VD se unió a su receptor forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico (RXR), e interactúa con los elementos de respuesta de la VD (ERVD), promoviendo la transcripción de genes regulados por la VD; se calcula que el 3% de los genes son regulados por la VD.

Vitamina D y función de la célula β

El tejido pancreático, en particular las células β, expresa la enzima 1α hidroxilasa, el RVD y las proteínas de unión del calcio dependiente de VD (PUCDVD), lo que sugiere la participación de la VD en la secreción de la insulina.¹⁰⁻¹² La secreción de insulina depende del calcio¹³ y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de deterioro en la glucosa como consecuencia de una alteración en la secreción de insulina.¹⁴ Existen modelos experimentales *in vitro* e *in vivo* que demuestran que la VD es esencial para la secreción de la insulina y para mantener una tolerancia a la glucosa normal. Por ejemplo, un trabajo publicado en la revista *Science* en 1980¹⁵ tuvo el objetivo de evaluar el efecto de la VD en la secreción de insulina y glucagón del páncreas de ratas. Distribuyeron a las ratas en dos grupos, uno con deficiencia de VD y otro suplementado con VD, los páncreas de los animales se expusieron a una infusión de glucosa y arginina por 30 minutos. Los páncreas del grupo con deficiencia de VD tuvieron una secreción de insulina 48% menor; por otro lado la secreción de glucagón no fue diferente entre los grupos. Otro trabajo muy interesante es el del Dr. Kadowaki¹⁶ que comparó tres grupos de roedores, uno con deficiencia de VD, otro con suplementación

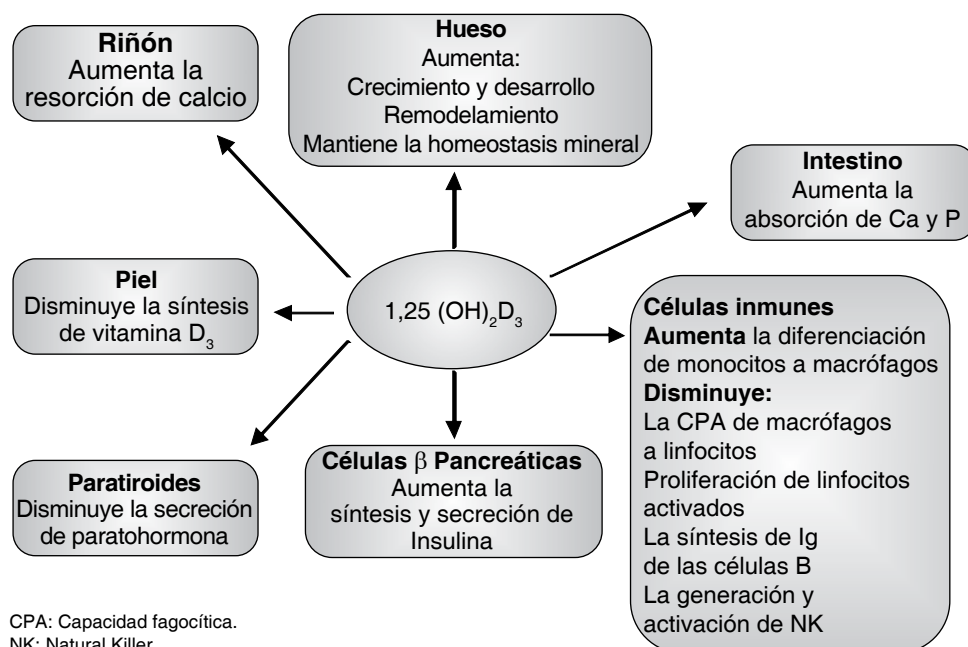


Figura 2. Acciones de la vitamina D3.

de VD y un tercer grupo con deficiencia de VD pero con suplementación de calcio igualando los niveles con el grupo suplementado con VD; el trabajo demostró que la VD es esencial para la secreción de insulina y que los niveles de calcio sérico tiene un papel menor.

El suplementar VD mejora la liberación de insulina estimulada por glucosa oral.¹⁷ Esto se ha documentado en sujetos no diabéticos, en pacientes con deficiencia de VD y en pacientes con diabetes de reciente inicio.^{14,17-19}

La participación de la VD en la secreción de la insulina ocurre de varias maneras. Una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje;²⁰ facilita la conversión de proinsulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula β ^{14,21} y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante²¹ (Figura 3).

Vitamina D y sensibilidad a la insulina

La VD participa en la sensibilidad a la insulina de dos maneras: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.

El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio²² mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina.²³

La VD favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.²⁴ Al estimular promonocitos humanos con $1,25 (OH)_2 VD_3$ se incrementa la expresión del RNAm del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas.²⁵

Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de VD y la sensibilidad a la insulina.¹⁴ En este estudio midieron niveles de $25 (OH)VD_3$ en 126 sujetos sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos determinando niveles de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayores niveles de VD, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina. Al evaluar el consumo de VD y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas en afroamericanos.²⁶

Vitamina D y riesgo de DM

Estudios observacionales

Varios estudios transversales sugieren una relación entre los niveles disminuidos de VD y el riesgo de DMT2 (diabetes mellitus tipo 2). Dentro de ellos vale la pena mencionar los hallazgos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Norte América (NHNES III, por

La Célula β expresa:

- Receptor de la Vitamina D
- Proteína transportadora de Ca dependiente de Vitamina D
- 1α hidroxilasa

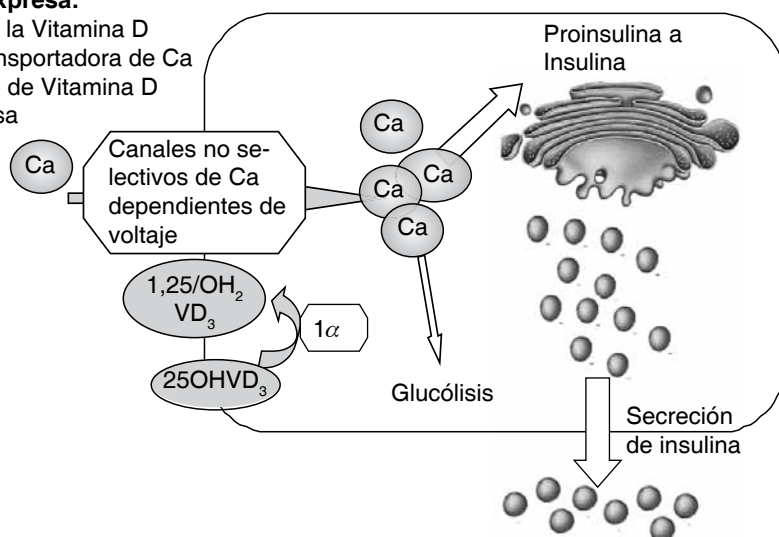


Figura 3. La vitamina D aumenta la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje, facilita la conversión de proinsulina a insulina y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante, con ello modula la secreción de insulina. Ca = Calcio, $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ = 1,25 dihidroxi vitamina D₃, 25OHVD_3 = 25 hidroxí vitamina D₃

sus siglas en inglés), que incluyó un total de 6,228 adultos mayores de 20 años, con representación multiétnica (blancos, negros y México-Americanos).²⁷ En los grupos de blancos y México-Americanos se documentó una relación inversa entre los niveles de $25(\text{OH})\text{VD}_3$ y la posibilidad de desarrollar DMT2; esta asociación permaneció después de ajustar para edad, género, índice de masa corporal (IMC), actividad física y la estación del año. Esto no se observó en los afroamericanos, lo que sugiere una variación étnica en el riesgo de DMT2 y en la sensibilidad a la VD.²⁸ Al revisar los resultados de la British Birth Cohort,²⁹ se ve una relación inversa entre los niveles de VD y el síndrome metabólico; es más, los sujetos que tuvieron los niveles de VD más elevados tuvieron una reducción del 74% del riesgo de DMT2 al compararlos con el nivel inferior. Esta relación inversa entre los niveles de VD y el riesgo de DMT2 también ha sido documentada en australianos,³⁰ neozelandeses,³¹ holandeses³² y bangladeshíes;³³ en el *cuadro I* se presentan los estudios transversales más representativos de la asociación entre los niveles de VD y el riesgo de DMT2.

Estudios de cohortes

Los estudios de cohorte tienen una mayor fortaleza para establecer asociaciones causales que los estudios transversales o los de casos y controles, en relación con los niveles de VD y el riesgo de desarrollar DMT2. Varios trabajos han explorado esta hipótesis y documentaron la relación entre depleción de VD y el riesgo de DMT2. El estudio Mini-Finland Health Survey,³⁴ con un seguimiento

de 17 años a 4,097 sujetos en donde el riesgo relativo (RR) de desarrollar DMT2 fue de 0.6 (IC 95% 0.36-0.98) al comparar el cuartil superior con el inferior de los niveles de $25(\text{OH})\text{VD}_3$. En The Nurses Health Study³⁵ ingresaron 83,779 enfermeras, con un seguimiento de 20 años, en donde se encontró que un consumo diario de 511 UI de VD se asoció a un menor desarrollo de DMT2 que un consumo diario de 159 UI (2.7 % vs 5.6%). En The Women's Health Study la mayor ingesta de VD vs la menor también tuvo un menor riesgo de desarrollar DM (RR: 0.79 (0.67-0.94)).³⁶

Estudios de intervención

Existen pocos estudios de intervención en humanos en donde se evalúe el efecto del reemplazo de VD en el riesgo de DMT2. En un estudio realizado en 20 diabéticos de reciente diagnóstico se les administró de manera aleatoria 11 μg por día de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; en el grupo tratado mejoró la secreción de insulina, pero sin impacto en el nivel de glucosa.³⁷ Se encontraron resultados similares en Bulgaria³⁸ donde aleatorizaron a 10 mujeres con DMT2 y a 17 controles a recibir colecalciferol 1332 UI por día por 1 mes, así como en bangladeshíes del Este de Londres³³ que recibieron 100,000 UI de VD IM, incrementando la secreción de insulina pero sin impacto en el nivel glucémico. Sin embargo, Pittas³⁹ en su estudio de 314 adultos caucásicos (> 65 años) a los que administró 500 mg de citrato de Ca + 700 UI de VD₃ o placebo, observó que los pacientes con glucosa alterada en ayuno tuvieron un nivel más bajo de glucosa a los 3 años (*Cuadro II*).

Cuadro I. Relación entre Vitamina D y diabetes tipo 2, estudios transversales.

Autor, año (referencia)	Participantes	RR para DM (IC 95%)
Scargg R, 2004 ²⁷	6628, sujetos no diabéticos, multiétnico	Cuartil superior vs inferior 25(OH)VD ₃ Blancos: 0.25 (0.11-0.6) México-Americanos 0.17 (0.08-0.37)
Scragg R, 1995 ³¹	5,677 Polinesios y caucásicos de Nueva Zelandia (40-64 a)	Nivel de 25 (OH)VD ₃ significativamente menor en los ITG y DM (n = 238) comparado con controles
Need AG, 2005 ³⁰	753 mujeres postmenopáusicas (35-94 a)	Glucosa en ayuno inversamente relacionada con 25(OH)VD ₃ (p<0.01)
Hypponen E, 2008 ²⁹	6810 blancos nacidos en 1958, analizados 2002-2004, (45 a)	Menor prevalencia de Sx metabólico en el tercil superior de 25(OH)VD ₃ OR: 0.26 (0.17-0.4)
Baynes KCR, 1997 ³²	142 adultos mayores holandeses (70-88 a)	25(OH)VD ₃ inversamente asociada a la glucosa (1h) CTOG, p < 0.05
25 (OH) VD=25 hidroxí vitamina D ₃ ITG: Intolerancia a la glucosa CTOG: Curva de tolerancia oral a 75 g de glucosa		

Cuadro II. Vitamina D y diabetes tipo 2 estudios de intervención.

Autor, año (referencia)	Participantes	Hallazgos
Orwoll, 1994 ³⁷	20 diabéticos Estudio doble ciego, placebo controlado cruzado, tx 1,25OHVD 11 µg/día, 4 días	Sin efecto en glucosa, aumento de insulina, péptido C o glucagón en ayuno o estimulado
Boucher, 1995 ³³	59 Bangladeshis en Inglaterra 100,000 UI VD IM Grupo de alto y bajo riesgo	Aumento de las concentraciones de 25OHVD, sin efecto en a tolerancia a la glucosa
Borissova, 2003 ³⁸	10 mujeres con DMT2 con ADO y 17 controles Aleatorización colecalciferol 1,332 UI día, 1 mes	Correlación entre la VD3 y la secreción de insulina (p < 0.018)
Pittas, 2007 ³⁹	314 adultos caucásicos (> 65 ^a) Doble ciego 500 mg citrato de Ca + 700 UI VD3 o placebo	Los pacientes con IFG (GAA) tuvieron menor elevación de la GPA a 3 años
Tx=Tratamiento, VD=Vitamina D, IFG= glucosa alterada en ayuno (GAA), GPA=Glucosa postprandial alterada, 25OHVD=25 hidroxí vitamina D ADO=Antidiabéticos orales		

De alguna manera estos resultados podrían indicar que en el paciente con diabetes establecida, el beneficio de administrar vitamina D es marginal, pero al observar los resultados del último trabajo vale la pena también comentar los resultados de trabajos de intervención en pacientes prediabéticos. Dentro de ellos, un trabajo documentó una disminución de la glucosa en ayuno, en uno más, mejoró la sensibilidad a la insulina y dos de ellos no mostraron efecto; sin embargo son trabajos pequeños con una muestra que varió de 65 a 92 sujetos, dosis diferentes de VD y duración desde 6 semanas hasta 3 años, por lo que la interpretación de datos tan heterogéneos es muy complicada (*Cuadro III*).

Estudios genéticos

Como se comentó previamente la VD ejerce sus efectos mediante la unión a su receptor (RVD). El gen que codifica al RVD se localiza en el cromosoma 12, contiene 12 exones y una larga región promotora.²⁸ Varios estudios han intentado documentar asociación entre polimorfismos de RVD y el riesgo de DMT2, un ejemplo de ello es «The Rancho Bernardo Study», en el cual en una cohorte de 1,545 caucásicos seguidos por 10 años, 242 desarrollaron DMT2; la prevalencia del genotipo de RVD aa en los pacientes que desarrollaron DMT2 fue del 27.4%, comparado con 20.3% de la población que no la desarrolló.⁴³ Existen otros

Cuadro III. Vitamina D y prediabetes.

Autor, año (Referencia)	Diseño	Sujetos	Método	Dosis y tipo de Vitamina D	Duración	25OHVD inicial-final	Desenlace
Pittas; 2007 ³⁹	ECC DC	92 H/M GAA	PTOG	D3 700 IU/día más citrato de Calcio 500 mg día	3 años	28-41	Disminución glucosa en ayuno
Nagpal, 2009 ⁴⁰	ECC DC	71 H. GAA/NG	PTOG	D3 120,000 UI 3 dosis cada 2 semanas	6 semanas	15-30	Sin cambio
vonHurts, 2009 ⁴¹	ECC DC	81 M ITG/GAA	PTOG	D3 4,000 UI/D	6 meses	8-30	GA sin cambio Aumento sensibilidad insulina
Ljunghall, 1987 ⁴²	ECC DC	65 H ITG/DMT2	PTOG	1alpha(OH)D ₃ /día 0.75 µg/d	3 meses	37-42	Sin cambio

ECC DC=Ensayo clínico controlado doble ciego, PTOG=Prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 hrs con 75 g de glucosa, D3=Vitamina D₃, H=Hombres, M=Mujeres, GAA=Glucosa alterada en ayuno, ITG=Intolerancia a la glucosa, NG=Normoglucemia.

Cuadro IV. Polimorfismos del receptor de vitamina D y resistencia a la insulina.

Autor, año (referencia)	Sujetos	Gen RVD	Medición	Desenlace
Filus, 2008 ⁴⁴	176 polacos	FokI, BsmI	Glucosa e insulina en ayuno	Genotipo FF/Ff asociado con un nivel mayor de insulina en ayuno que el ff
Ortlepp, 2003 ⁴⁵	1593 soldados alemanes	BsmI	Glucosa e insulina en ayuno	Genotipo BB asociado con glucosa elevada
Chui, 2001 ⁴⁶	49 Caucásicos- americanos	FokI	Glucosa e insulina en ayuno	Ff/Ff asociado con nivel elevado de insulina en ayuno

genotipos asociados con la resistencia a la insulina como se ve en el *cuadro IV*).

Conclusiones

La VD clásicamente se asoció con el metabolismo del calcio, del fósforo y con la mineralización ósea; sin embargo, de manera reciente se han acumulado numerosos conocimientos sobre la participación de la VD en diversas funciones endocrinas, paracrinas y autocrinas, tales como el control y liberación de citoquinas, modulación del sistema inmune, proliferación y diferenciación celular. Un punto muy interesante es su participación en el metabolismo de la glucosa, en donde interviene en la secreción de insulina y en la acción de la misma en tejidos periféricos; si bien, aún no existen datos al respecto, su papel inmunomodulador y de control en la inflamación podría participar modulando el estado crónico inflamatorio asociado con DMT2. La

asociación entre la deficiencia de VD y riesgo de diabetes se encuentra demostrada en estudios observacionales, tanto transversales como de cohortes; sin embargo, en los estudios de intervención en donde se administró VD vs placebo no se demostró de manera contundente esta asociación, sólo que existe cierta mejoría de la secreción de insulina pero sin impacto en el nivel de la glucemia. Esto es más evidente en los pacientes con diagnóstico de DMT2, y es posible que en esta etapa la administración de la VD sea muy tardía y su efecto pobre. En los pacientes con prediabetes tratados con VD tampoco existieron datos contundentes, sin embargo los estudios tienen población heterogénea, dosis diversas de VD y lo más importante, seguimientos muy cortos; de hecho, el estudio en el cual se encontró que la glucosa en ayunas era menor posterior al tratamiento con VD fue el de mayor tiempo de seguimiento (3 años, Pittas). Por estas razones existen datos que apoyan la asociación entre los niveles de VD y el desarrollo

de DMT2; si bien, los estudios de intervención no han demostrado beneficio tiene que ver más bien con problemas metodológicos, lo cual abre una posibilidad enorme para realizar un estudio de intervención a gran escala para responder a estas interrogantes.

Bibliografía

- Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-371.
- Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-2585.
- Zella J, Deluca H. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem* 2003; 88: 216-222.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003; 89: 552-572.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 1247-1257.
- Ogunkolade B, Boucher B, Prahj J et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2002; 51: 2294-2300.
- Bikle D. Clinical counterpoint: Vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev* 1992; 13: 765-784.
- Giulietti A, van Etten E, Overbergh L et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 47-57.
- Rigby WF, Denome S, Fanger MW. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *J Clin Invest* 1987; 79: 1659-1664.
- Morrissey RL, Bucci TJ, Empson RN et al. Calcium binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149: 56-60.
- Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 1988; 60: 109-117.
- Johnson JA, Grande JP, Roche PC et al. Immunohistochemical localization of the 1, 25(OH)2D3 receptor and calbindin D28K in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 1994; 267: E356-E360.
- Milner R, Hales C. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied *in vitro*. *Diabetologia* 1967; 3: 47-49.
- Chiu K, Chu A, Go V. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825.
- Norman A, Frankel J, Heldt A, Grodsky G. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-825.
- Kadowaki S, Norman A. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984; 73: 759-766.
- Gedik O, Akalin S. Effects of Vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986; 29: 142-145.
- Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T et al. Effect of 1 α (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1: 187-192.
- Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulindependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1083-1087.
- Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic b-cell line. *Endocrinology* 1995; 136: 2852-2861.
- Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome "X". *Br J Nutr* 1998; 79: 315-327.
- Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO et al. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2004; 53: 330-335.
- Ojuka EO. Role of calcium AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 275-278.
- Maestro B, Molero S, Bajo S et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20: 227-232.
- Maestro B, Campion J, Davila N et al. Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383-391.
- Alvarez J, Bush N, Choquette S, Hunter S, Darnell B, Oster R, Gower B. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 28.
- Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-2818.
- Ozfirat Z, Chowdhury T. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010; 86: 18-25.
- Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ et al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes* 2008; 57: 298-305.
- Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M et al. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 738-741.
- Scragg R, Holdaway I, Singh V et al. Serum 25-hydroxyvitamin Ds levels decreased in IGT and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 27: n181-188.
- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ et al. Vitamin D glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344-347.
- Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-1245.

34. Mattila C, Laaksonen MA, Knekt P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-2570.
35. Pittas AG, Willett WC, Dawson-Hughes B et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
36. Liu S, Klevak A, Choi HK et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 1579-1584.
37. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 1083-1087.
38. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-261.
39. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-986.
40. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009; 26: 19-27.
41. Von Hurst P, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 102: 1-7.
42. Ljunghall S, Lind L, Lithell H et al. Treatment with one-alpha-hydroxycholecalciferol in middle aged men with impaired glucose tolerance—a prospective randomized double-blind study. *Acta Med Scand* 1987; 222: 361-367.
43. Oh JY, Barrett Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002; 51: 356-359.
44. Filus A, Trzmiel A, Kuliczowska-Płaksej J et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and FokI polymorphisms and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. *Aging Male* 2008; 11: 134-139.
45. Ortlepp J, Metrikat J, Albrecht M, von Korff A, Hanrath P, Hoffmann R. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet Med* 2003; 20: 451-454.
46. Chiu K, Chuang L, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet* 2001; 2: 2.

Correspondencia:

Dr. José Roberto Gómez Cruz
 Av. Ruiz Cortines Núm. 2903.
 Colonia Obrero Campesina
 Jalapa, Veracruz 91020.
 Teléfono: 01 228 141 08 12
 E-mail: tiroid@yahoo.com