



Articles Review

Vitamin D: Role in Autoimmune Disease

Vitamin D: Role in Autoimmune Disease

Indah Sapta Wardani

SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Indonesia

** corresponding author, email: iswfk99@gmail.com*

Manuscript received: 08-02-2023. Accepted: 30-03-2023

ABSTRACT

Vitamin D has been associated with regulation on bone metabolism. Recently, the extra skeletal effect of vitamin D has been researched. Increasing evidence demonstrated strong association between vitamin D and many biological process that regulate immune responses. Vitamin D deficiency is known to be related to the development of the autoimmune diseases. The discovery of the vitamin d receptor in multiple immune cell lineage supports vitamin D with a novel role in modulating immune function and its subsequent role in the development or prevention of autoimmune disease. Vitamin d Deficiency is related to development and severity of reumathoid arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), multiple sclerosis, Type 1 diabetes mellitus and inflammatory bowel disease. Normal level of vitamin D is required for immune function focus on therapeutic and prevention effect in autoimmune disease.

Kata kunci: vitamin D; immune function; autoimmune disease

ABSTRAK

Vitamin D berkaitan dengan regulasi metabolisme tulang. Baru-baru ini, efek skeletal dari vitamin D telah diteliti. Semakin banyak bukti menunjukkan hubungan yang kuat antara vitamin D dan banyak proses biologis yang mengatur respon imun. Defisiensi vitamin D diketahui terkait dengan perkembangan penyakit autoimun. Penemuan reseptor vitamin D dalam garis keturunan sel kekebalan ganda mendukung vitamin D dengan peran baru dalam memodulasi fungsi kekebalan dan peran selanjutnya dalam pengembangan atau pencegahan penyakit autoimun. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan perkembangan dan keparahan reumathoid arthritis (RA), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), multiple sclerosis, diabetes melitus tipe 1 dan penyakit radang usus. Kadar vitamin D yang normal diperlukan untuk fungsi kekebalan tubuh dengan fokus pada efek terapeutik dan pencegahan pada penyakit autoimun.

Key words: vitamin D; fungsi imun; penyakit autoimun

PENDAHULUAN

Selama beberapa tahun terakhir terdapat peningkatan perhatian terhadap efek ekstraskeletal vitamin D sejak ditemukan bahwa reseptor vitamin D diekspresikan tidak hanya pada jaringan yang berkaitan dengan metabolisme tulang, tetapi juga pada jaringan lain seperti otak, prostat, payudara, sel imun dan jaringan lainnya.^{1,2} Hal ini menunjukkan keterkaitan antara vitamin D dan beberapa penyakit kronik seperti kanker, penyakit jantung, sindrom metabolic, prediabetes, diabetes, penyakit inflamasi dan autoimun.^{3,4} Pemahaman tentang efek vitamin D pada sistem kekebalan tubuh berperan penting terkait hubungan kekurangan vitamin D dengan perkembangan penyakit autoimun.

Vitamin D merupakan bentuk vitamin larut lemak yang tersedia dalam bentuk vitamin D3 (kolekalsiferol) dan vitamin D2 (ergokalsiferol). Vitamin D3 disintesis di bawah kulit dengan pengaruh dari sinar ultraviolet B, sedangkan vitamin D2 berasal dari makanan. Pada proses berikutnya di hati, kolekalsiferol dan ergokalsiferol diubah menjadi 25-hidroksi vitamin D. kemudian di ginjal, vitamin D akan mengalami perubahan menjadi bentuk aktifnya 1,25-dihidroksi vitamin D dengan bantuan enzim 1-alfahidroksilase.⁵

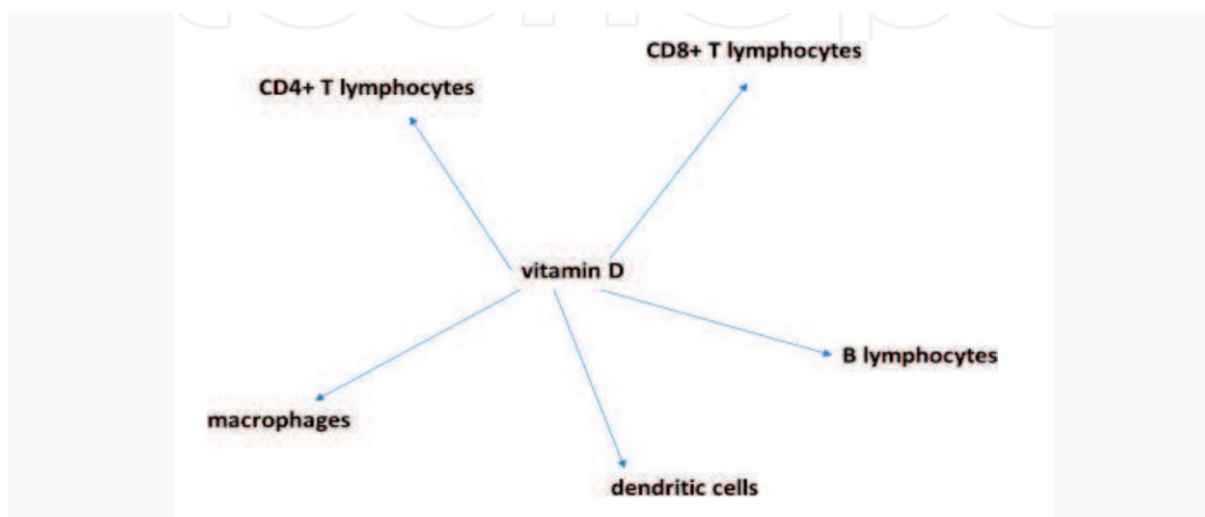
Vitamin D adalah grup vitamin yang larut dalam lemak. Berdasarkan *Union of Pure and Applied Chemist* (IUPAC) vitamin D dikenal juga dengan nama kalsiferol. Vitamin D berperan dalam pembentukan struktur tulang dan gigi yang baik.⁴ Terdapat dua bentuk aktif vitamin D, yaitu Vitamin D2 dan vitamin D3. Vitamin D2 dikenal dengan nama ergokalsiferol berasal dari turunan kolesterol dan banyak diperoleh pada ragi dan tanaman. Vitamin D3 dikenal dengan nama kolekalsiferol, berasal dari turunan senyawa 7-dehidrokolesterol, paling banyak ditemukan pada kulit manusia. Pada ginjal, vitamin D dikonversi menjadi bentuk aktif yang disebut 1,25-dihidroxycholecalciferol (1,25(OH)₂ D3) atau kalsitriol.⁵

HASIL DAN PEMBAHASAN

Vitamin D dan Sistem Imun

Fungsi klasik vitamin D adalah untuk meningkatkan penyerapan kalsium di usus dengan mengatur beberapa protein transpor kalsium di usus kecil.⁶ Namun, berbagai sel mengekspresikan reseptor vitamin D (VDR) dan aktivasi vitamin D enzim 1- α -hidroksilase. Berbagai sel sistem kekebalan juga mengekspresikan VDR dan 1- α -hidroksilase.⁷ Dengan demikian, sel-sel sistem kekebalan merespons menjadi vitamin D secara parakrin atau autokrin.

Sel-sel sistem kekebalan yang mengekspresikan VDR dan 1- α -hidroksilase adalah makrofag, sel T, sel dendritik, monosit, dan sel B (**Gambar 1**).⁸ Vitamin D terlibat dalam pengaturan kekebalan bawaan dengan meningkatkan sistem pertahanan organisme terhadap mikroba dan organisme patogen lainnya serta memodulasi sistem kekebalan adaptif melalui efek langsung pada aktivasi sel-T, fenotipe dan fungsi sel penyaji antigen.



Gambar 1. Sel-sel yang berperan pada regulasi sistem imun terkait vitamin D.

Vitamin D dan Sistem Imun *Innate*

Sistem kekebalan bawaan adalah garis pertahanan pertama melawan infeksi. Vitamin D adalah pengatur sistem kekebalan bawaan.⁹ Data pertama tentang efek dari vitamin D pada sistem kekebalan tubuh bawaan telah dihasilkan pada pengobatan penyakit yang disebabkan oleh mikobakteri, seperti tuberkulosis. Vitamin D telah digunakan sebagai pengobatan infeksi selama lebih dari 150 tahun. Pada tahun 1849, Williams melaporkan hasil yang menguntungkan dengan penggunaan minyak ikan cod, sumber vitamin D yang sangat baik dalam pengobatan pasien dengan tuberkulosis.¹⁰⁻¹¹

Penelitian Rook dkk. menunjukkan bahwa 1,25(OH)2D3 menghambat proliferasi *Mycobacterium tuberculosis* dalam kultur.¹² Vitamin D meningkatkan produksi β 2 defensin dan cathelicidin sebagai respons terhadap infeksi oleh makrofag, monosit, dan keratinosit.¹³ Manusia hanya memiliki satu cathelicidin, yang dibelah menjadi LL-37.¹⁴ Sel sistem kekebalan tubuh termasuk neutrofil dan makrofag dan sel yang melapisi permukaan epitel terus-menerus terpapar patogen potensial seperti kulit, pernapasan, dan saluran pencernaan menghasilkan cathelicidin. Cathelicidin memiliki aktivitas antimikroba yang luas terhadap bakteri Gram-positif dan Gram-negatif, serta tertentu virus dan jamur.¹⁴⁻¹⁵

Studi menunjukkan bahwa 25(OH)D3, bentuk sirkulasi utama dari vitamin D berperan penting untuk produksi 1,25(OH)2D3 dalam memacu produksi cathelicidin di kulit dan makrofag. Paparan patogen pada tubuh manusia meningkatkan ekspresi 1,25(OH)2D3 dan VDR sehingga meningkatkan produksi lokal 1,25(OH)2D3 dan kemampuan respon sel.¹³ Keratinosit juga memiliki 25- α -hidroksilase sehingga sinar UV dapat secara langsung merangsang produksi cathelicidin dengan menyediakan substrat 25(OH)D3 langsung dari vitamin D3 yang diproduksi di dalam kulit.¹⁶⁻¹⁷ Makrofag terbentuk setelah adanya stimulus interleukin-15 sehingga vitamin D meningkatkan aktivitas antimikroba mereka.

Penelitian terkait vitamin D pada anak menunjukkan bahwa anak-anak dengan kadar vitamin D rendah lebih rentan terhadap infeksi saluran kemih karena rendahnya produksi cathelicidin dan β 2 defensin.¹⁸ Pada orang dewasa dengan asma menurunkan kerentanan

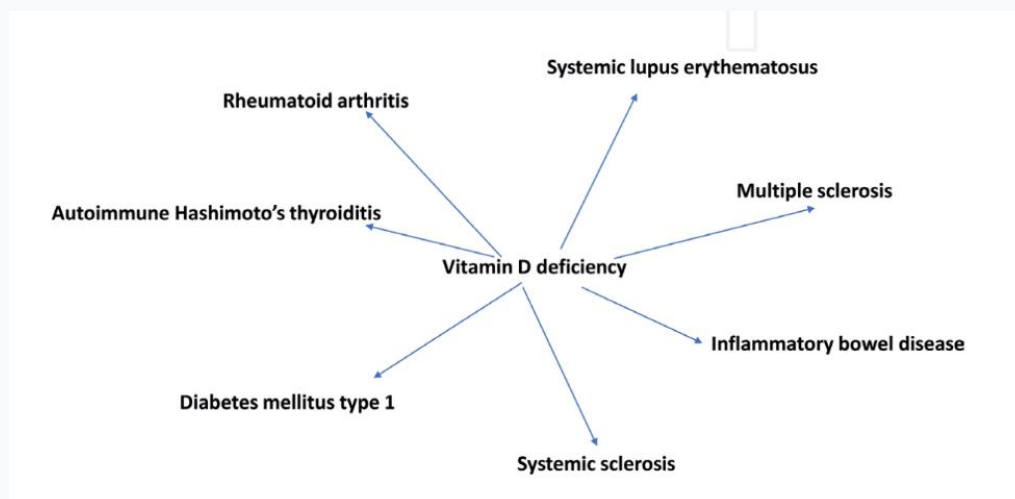
terhadap infeksi setelah pengobatan dengan vitamin D karena peningkatan produksi cathelicidin

dan modulasi sitokin inflamasi.¹⁹ Penelitian lain menunjukkan kadar vitamin D berkaitan dengan keparahan penyakit paru obstruktif kronik.²⁰ Vitamin D dapat meningkatkan resistensi terhadap infeksi HIV. Rendahnya kadar vitamin D telah dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan kematian.²¹

Vitamin D dan Autoimun

Sejarah alami autoimunitas sebagian besar masih belum diketahui. Namun, terdapat teori bahwa kerentanan genetik dan faktor lingkungan berperan dalam perkembangan penyakit autoimun secara klinis. Vitamin D diketahui dapat meningkatkan efek modulasi imun pada berbagai sel imun, termasuk sel T dan sel dendritik. Masing-masing sel kekebalan ini mengekspresikan VDR dan menghasilkan enzim 1- α -hidroksilase dan 24-hidroksilase sehingga meningkatkan bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃. Aktivasi sel T CD4⁺ menghasilkan hasil yang signifikan pada peningkatan ekspresi VDR memungkinkan pengaturan banyak gen yang responsif 1,25(OH)₂D₃.²²

Peran 1,25(OH)₂D₃ menekan proliferasi sel T yang diinduksi reseptor sel T dan mengubah ekspresi sitokinya. Vitamin D muncul untuk secara langsung menghambat sel Th1 dan juga dapat memodulasi pembentukan Th2. Sel Th17 adalah subset dari sel T CD4⁺ yang terlibat dalam organ autoimunitas yang berperan spesifik dalam peradangan, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Kadar 1,25(OH)₂D₃ menekan autoimunitas dan kerusakan jaringan dengan menghambat respon Th17 pada beberapa level. Secara keseluruhan, bukti menunjukkan peran penting vitamin D dalam memengaruhi respons sel-T dan dalam mengurangi inflamasi dan kerusakan jaringan.²³



Gambar 2. Hubungan Penyakit Autoimun dengan Defisiensi Vitamin D.

Vitamin D memiliki efek langsung pada sel B dan menghambat produksi imunoglobulin. Selain itu, diferensiasi sel B terganggu saat terpapar menjadi 1,25(OH)₂D₃. Sel dendritik memiliki fungsi penting dalam menjaga kekebalan protektif. Kadar fisiologis 1,25(OH)₂D₃ menghambat pematangan sel dendritik dan mempertahankan fenotipe yang

belum matang dan tolerogenik dengan penghambatan aktivasi penanda seperti MHC kelas II, CD40 dan peningkatan regulasi penghambatan molekul. Dengan demikian, maturasi sel dendritik bisa dimodulasi oleh 1,25(OH)2D3, sehingga memungkinkan status vitamin D suatu individu cenderung memiliki konsekuensi imunologi yang penting.²⁴ Kekurangan vitamin D merupakan faktor risiko untuk perkembangan beberapa penyakit autoimun, seperti rheumatoid arthritis (RA), lupus eritematosus sistemik (SLE), diabetes melitus tipe 1, sklerosis multipel, penyakit radang usus (**Gambar 2**).²⁵⁻²⁷

Vitamin D dan Reumatoid Arthritis

Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa asupan vitamin D yang rendah dikaitkan dengan perkembangan RA. Beberapa penelitian yang dilakukan di seluruh dunia menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D terdapat pada pasien dengan RA dan kekurangan vitamin D dikaitkan dengan aktivitas penyakit.²⁵ Sebuah meta-analisis mengenai hubungan antara defisiensi vitamin D dan RA menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D pada pasien RA secara signifikan lebih banyak ditemukan daripada kelompok kontrol dan bahwa kadar vitamin D berkorelasi terbalik dengan aktivitas penyakit, artinya kadar vitamin D yang rendah dikaitkan dengan aktivitas penyakit yang tinggi.²⁸ Selain itu, sebuah asosiasi telah ditunjukkan antara polimorfisme VDR dan RA. Secara khusus, alel FokI F dari VDR mungkin merupakan faktor risiko untuk perkembangan RA.²⁹

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap hubungan antara defisiensi vitamin D dan RA untuk menentukan metode terbaik suplementasi vitamin D. Penelitian tersebut dapat berperan untuk pencegahan RA dan pengelolaan penyakit yang tepat. Selain itu, didapatkan bahwa vitamin D mempunyai peran pada pengelolaan nyeri pada RA dan dapat digunakan bersama dengan inhibitor TNF- α dalam pengobatan RA.³⁰

Vitamin D dan Sistemik Lupus Eritematosus

Pada SLE, lingkungan inflamasi mendorong perkembangan sel T menjadi jalur inflamasi proin, fungsi Treg yang rusak, serta kelangsungan hidup dan aktivasi sel B, yang menghasilkan autoantibodi. Pasien dengan lupus sistemik eritematosus memiliki kadar 25(OH)D3 yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Ini menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dapat menjadi faktor risiko SLE.²⁶ Sebagian besar penelitian juga menemukan aktivitas penyakit SLE yang lebih tinggi berkaitan dengan kadar 25(OH)D3 yang lebih rendah karena pasien dengan SLE sering mengalami fotosensitifitas dan disarankan untuk menghindari paparan sinar matahari langsung.³¹ Skrining kekurangan vitamin D dan suplementasi oral sangat penting dan dapat berpengaruh pada aktivitas penyakit.³²

Vitamin D dan Diabetes Melitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 adalah salah satu penyakit kronis dengan onset pada usia muda dan merupakan hasil dari kerusakan sel β pankreas yang dimediasi imun. Terdapat variasi dalam insidensi. Studi telah menunjukkan insiden yang lebih tinggi dari kekurangan vitamin D pada pasien dengan diabetes tipe 1.³³ Salah satu faktor lingkungan yang dianggap berperan protektif terhadap perkembangan diabetes melitus tipe 1 adalah suplementasi dini dengan

vitamin D.³⁴ Sejumlah studi kontrol kasus besar menunjukkan risiko diabetes tipe 1 mellitus secara signifikan berkurang pada bayi yang dilengkapi dengan vitamin D dibandingkan dengan mereka yang tidak diberi suplemen.³⁵ Selain itu, kejadian diabetes tipe 1 ditemukan lebih rendah pada bayi yang lahir dari ibu yang diberikan minyak ikan cod selama kehamilan.³⁶

Sebuah studi kohort di Finlandia, mengevaluasi efek suplementasi vitamin D pada rakhitis dan perkembangan diabetes mellitus tipe 1. Didapatkan 80% pengurangan risiko untuk terjadinya tipe 1 diabetes melitus pada anak yang menerima >2000 IU vitamin D/hari dibandingkan kepada mereka yang menerima kurang atau tidak menerima suplementasi dengan vitamin D. Pemberian vitamin D dapat mencegah diabetes melitus tipe 1, namun sekali penghancuran sel beta pankreas telah terjadi, itu tidak akan berperan terapeutik memulihkan diabetes melitus tipe 1.³⁷

Vitamin D dan Multiple Sclerosis

Multiple sclerosis ditandai dengan peradangan, demielinasi, aksonal atau kehilangan neuronal, dan gliosis astrositik pada sistem saraf pusat, yang dapat terjadi dalam kecacatan. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dapat berkontribusi pada risiko multiple sclerosis.³⁸ Beberapa studi genetik pada pasien multiple sclerosis telah menunjukkan bahwa kelainan yang beragam dalam metabolisme vitamin D berhubungan dengan risiko penyakit. Kekurangan vitamin D dapat berinteraksi dengan ketahanan genetik, lingkungan dan faktor risiko, seperti alel HLA BRB1*1501, infeksi, obesitas, merokok, dan hormon seksual yang dapat memodulasi risiko penyakit.³⁹

Kekurangan vitamin D dapat menjadi faktor modulasi risiko untuk perkembangan dari multiple sklerosis. Vitamin D bertindak sebagai faktor imunomodulator yang mempengaruhi Limfosit T dan B, dan meningkatkan efek neuroprotektor dan neurotropik dalam sistem saraf pusat. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D memberikan banyak efek imunomodulator yang menguntungkan.⁴⁰

Vitamin D dan *Inflammatory Bowel Disease*

Kekurangan vitamin D telah diamati pada pasien dengan penyakit radang usus, penyakit Crohn, dan kolitis ulserativa. Terdapat kaitan antara aktivitas penyakit pada penyakit Crohn dan kolitis ulserativa. Vitamin D mendukung integritas usus dan terkait dengan homeostasis mikrobiota di usus. Dengan demikian, vitamin D dapat berkontribusi pada pencegahan penyakit radang usus dengan mendukung integritas usus, berkontribusi pada homeostasis bakteri dan memperbaiki perkembangan penyakit melalui tindakan anti-inflamasi. Kekurangan vitamin D pada penyakit radang usus diperburuk oleh penurunan penyerapan vitamin melalui saluran gastrointestinal.⁴¹

KESIMPULAN

Vitamin D adalah imunomodulator kuat, yang berperan pada berbagai efek pada sistem kekebalan tubuh. Peran vitamin D pada respon imun meningkatkan produksi cathelicidin dari makrofag manusia, monosit, dan keratinosit, sehingga meningkatkan dan mempotensiasi respon imun terhadap patogen eksternal. Kekurangan vitamin D terkait dengan berbagai

gangguan autoimun, seperti SLE, RA, Multipel Sklerosis, DM tipe 1, penyakit Crohn dan Colitis Ulserativa. Kadar vitamin D yang optimal berperan penting untuk fungsi kekebalan tubuh untuk pencegahan dan terapi pada berbagai kondisi autoimun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Holick MF. (2013) The D-Lightful Vitamin D for Health. *J Med Biochem*, 32:1–58 doi: 10.2478/v10011-012-0025-y
2. Holick MF. (2007) Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*, 357(3):266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553> PMID: 17634462
3. Martin T, Campbell RK. (2011) Vitamin D and Diabetes. *Diabetes Spectr*, 24 (2):113–8. doi: 10.2337/diaspect.24.2.113
4. Holick MF, Chen TC. (2008) Vitamin D Deficiency: A Worldwide Problem With Health Consequences. *Am J Clin Nutr*, 87(4):1080S–6S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S
5. Bickle, D. (2017) Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanism of Action. *Journal of Univesity of California*.
6. Wacker M, Holick MF. (2013) Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 5(1):111-148. DOI: 10.3390/nu5010111
7. Szymczak I, Pawliczak R. (2016) The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scandinavian Journal of Immunology*, 83(2):83- 91. DOI: 10.1111/sji.12403
8. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. (2018) Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11)pii:E1656. DOI: 10.3390/nu10111656
9. Wei R, Christakos S. (2015) Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7(10):8251-8260. DOI: 10.3390/nu7105392
10. Cervantes JL, Oak E, Garcia J, Liu H, Lorenzini PA, Batra D, et al. (2019) Vitamin D modulates human macrophage response to Mycobacterium tuberculosis DNA. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 116s:S131-S1s7. DOI: 10.1016/j.tube.2019.04.021
11. Soeharto DA, Rifai DA, Marsudidjadja S, Roekman AE, Assegaf CK, Louisa M. (2019) Vitamin D as an adjunctive treatment to standard drugs in pulmonary tuberculosis patients: An evidence-based case report. *Advances in Preventive Medicine*, 2019:5181847. DOI: 10.1155/2019/5181847
12. Rook GA, Steele J, Fraher L, Barker S, Karmali R, O'Riordan J, et al. (1986) Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology*, 57(1):159-163
13. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. (2006) Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 311(5768):1770- 1773. DOI: 10.1126/science.1123933
14. Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. (2016) The human cathelicidin LL-37—A poreforming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1858(3):546-566. DOI: 10.1016/j.bbamem.2015.11.003
15. Ramanathan B, Davis EG, Ross CR, Blecha F. (2002) Cathelicidins: Microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes and Infection*, 4(3):361-372

16. Lehmann B, Rudolph T, Pietzsch J, Meurer M. (2000) Conversion of vitamin D₃ to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in human skin equivalents. *Experimental Dermatology*, 9(2):97-103
17. Lehmann B, Tiebel O, Meurer M. (1999) Expression of vitamin D₃ 25-hydroxylase (CYP27) mRNA after induction by vitamin D₃ or UVB radiation in keratinocytes of human skin equivalents—A preliminary study. *Archives of Dermatological Research*, 291(9):507-510. DOI: 10.1007/s004030050445
18. Deng QF, Chu H, Wen Z, Cao YS. (2016) Vitamin D and urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 49(1):134-142
19. Maes K, Serre J, Mathysen C, Janssens W, Gayan-Ramirez G. (2016) Targeting vitamin D deficiency to limit exacerbations in respiratory diseases: Utopia or strategy with potential? *Calcified Tissue International*, DOI: 10.1007/s00223-019-00591-4.
20. Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. (2016) The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: An updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 11:2597-2607. DOI: 10.2147/COPD.S101382
21. Chokuda E, Reynolds C, Das S. (2018) Association of low vitamin D status with complications of HIV and AIDS: A literature review. *Infectious Disorders Drug Targets*, DOI: 10.2174/1871526519666181221122731.
22. Deluca HF, Cantorna MT. (2007) Vitamin D: Its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*. 2001;15(14):2579-2585. DOI: 10.1096/fj.01-0433rev [45] Arnon Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(9):1137-1142. DOI: 10.1136/ard.2007.069831
23. Lemire JM, Archer DC, Beck L, Spiegelberg HL. (1995) Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Preferential inhibition of Th1 functions. *The Journal of Nutrition*, 125(6 Suppl):1704s-1708s. DOI: 10.1093/jn/125.suppl_6.1704S
24. Griffin MD, Kumar R. (2003) Effects of 1 α ,25(OH)₂D₃ and its analogs on dendritic cell function. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2):323- 326. DOI: 10.1002/jcb.10335
25. Song GG, Bae SC, Lee YH. (2012) Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 31(12):1733-1739
26. Cutolo M, Otsa K, Paolino S, Yprus M, Veldi T, Serio B. (2009) Vitamin D involvement in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 68(3):446-447
27. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. (2012) Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 51(4):644-652
28. Lee YH, Bae SC. (2016) Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: A metaanalysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34(5):827-833
29. Song GG, Bae SC, Lee YH. (2016) Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI

- polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 75(3):322-329
30. Adami G, Rossini M, Bogliolo L, Cantatore FP, Varenna M, Malavolta N, et al. (2018) An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 1-8. DOI: 10.1080/14397595.2018.1532622.
 31. Guan SY, Cai HY, Wang P, Lv TT, Liu LN, Mao YM, et al. (2019) Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. DOI: 10.1111/1756-185X.13676.
 32. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. (2016) Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Frontiers in Immunology*, 7:697
 33. Xia Y, Xie Z, Huang G, Zhou Z. (2019) Incidence and trend of type 1 diabetes and the underlying environmental determinants. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 35(1):e3075
 34. Zella JB, DeLuca HF. (2003) Vitamin D and autoimmune diabetes. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2):216-222
 35. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. (2013) Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*, 5(9):3551-3562
 36. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. (2000) Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 43(9):1093-1098
 37. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. (2001) Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet*, 358(9292):1500-1503
 38. van Amerongen BM, Feron F. (2012) Effect of high-dose vitamin D3 intake on ambulation, muscular pain and bone mineral density in a woman with multiple sclerosis: A 10-year longitudinal case report. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(10):13461-13483. DOI: 10.3390/ijms131013461
 39. Kragt J, van Amerongen B, Killestein J, Dijkstra C, Uitdehaag B, Polman C, et al. (2009) Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis*, 15(1):9-15. DOI: 10.1177/1352458508095920
 40. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. (2017) Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 14:35-45
 41. Hausmann J, Kubesch A, Amiri M, Filmann N, Blumenstein I. (2019) Vitamin D deficiency is associated with increased disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9):pii: E1319. DOI: 10.3390/jcm8091319.