

Efeito do Mês de Nascimento no Risco de Desenvolver Psoríase

Ana Martins¹, Andreia Bettencourt^{1,2}, Tiago Torres^{1,3}

¹Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

²Laboratório de Imunogenética, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

³Consulta de Psoríase do Serviço de Dermatologia do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, Porto, Portugal

RESUMO – Introdução: A psoríase é uma dermatose imunomediada caracterizada por inflamação crónica, proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, hiperplasia vascular e infiltração de células inflamatórias. É uma doença multifatorial influenciada por alterações genéticas e epigenéticas despoletadas por estímulos ambientais. O clima e a exposição solar parecem afetar a prevalência da psoríase e a radiação ultravioleta é útil na abordagem terapêutica. O nosso objectivo foi avaliar a influência do mês de nascimento (como marcador da época de gestação) no risco de desenvolver psoríase. **Métodos:** Comparação da distribuição dos meses de nascimentos nos pacientes com psoríase (n = 755) seguidos no Centro Hospitalar e Universitário do Porto com uma população controlo constituída pelos cidadãos portugueses nascidos no mesmo período e área geográfica dos pacientes com psoríase (n = 6 560 032). **Resultados:** Observou-se uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro estatisticamente significativa (OR 0,74; 95% CI 0,55 – 0,99; p 0,041). Após correção de Bonferroni e após agrupar os meses por trimestres, não se observaram diferenças estatisticamente significativas. **Conclusão:** As diferenças estatísticas pouco significativas e não significativas apresentadas podem ser explicadas pelas características meteorológicas particulares de Portugal que podem tornar a síntese de vitamina D relativamente estável durante o ano. A percepção da influência ambiental no desenvolvimento de determinada patologia é importante porque permite o estabelecimento de medidas preventivas que conduzirão à diminuição da sua incidência.

PALAVRAS-CHAVE – Estações; Factores de Risco; Luz Solar; Psoríase; Raios Ultravioleta; Vitamina D.

Effect of Month of Birth on the Risk of Developing Psoriasis

ABSTRACT – Introduction: Psoriasis is an immunemediated dermatosis characterized by chronic inflammation, abnormal proliferation and aberrant differentiation of keratinocytes, hyperplastic blood vessels and infiltration of inflammatory cells. Psoriasis is a multifactorial disease and is influenced by genetics and epigenetic modifications that can be triggered by environmental factors. Climate and sun exposure may affect psoriasis prevalence and the ultraviolet radiation is a useful treatment. Our objective was to evaluate the relationship between the month of birth and the risk of developing psoriasis. **Methods:** The monthly distribution of births of patients with psoriasis (n = 755) was compared to that of a control population, comprised by Portuguese individual born during the same period and from the same region (n = 6 560 032). **Results:** Birth rate of psoriasis patients decreased in October (OR 0.74; 95% CI 0.55 – 0.99; p 0.041). After Bonferroni correction and after grouping the months by trimesters, no statistical significant differences were found. **Conclusion:** Our results may be related to the particular meteorological characteristics of Portugal that may lead to stabilization of the vitamin D synthesis during the whole year. The perception of the environmental influence on the development of a specific pathology is very important because it allows the establishment of preventive measures that will reduce disease incidence.

KEYWORDS – Psoriasis; Risk Factors Seasons; Sunlight; Ultraviolet Rays; Vitamin D.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma dermatose imunomediada caracterizada por inflamação crónica, proliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos, hiperplasia vascular e infiltração

de células inflamatórias na derme e epiderme.^{1,2} Afeta cerca de 2% da população mundial e, assim como outras doenças autoimunes (DAI), resulta da combinação de alterações genéticas e epigenéticas que podem ser despoletadas por

Correspondência: Tiago Torres

Serviço de Dermatologia Centro Hospitalar do Porto
Rua D. Manuel II s/n, Ex-CICAP - 4050-344 Porto, Portugal

E-mail: torres.tiago@outlook.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.75.4.872>

Recebido/Received

14 Agosto/August 2017

Aceite/Accepted

03 Outubro/October 2017

Artigo Original

estímulos ambientais.¹ A psoríase é uma doença clinicamente heterogénea, podendo apresentar-se de diversas formas, nomeadamente como psoríase crónica em placas, psoríase gutata, psoríase pustulosa, psoríase inversa e psoríase eritrodérmica. A psoríase crónica em placas é a mais frequente (85% - 90%) e caracteriza-se por placas eritematosas, bem delimitadas e simétricas com descamação prateada aderente. Os locais comumente afetados são o couro cabeludo, cotovelos, joelhos e região lombar. A psoríase associa-se a múltiplas comorbilidades, incluindo cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas e articulares. A artrite psoriática afeta aproximadamente 30% dos indivíduos com psoríase³ e pode atingir não só as articulações periféricas como o esqueleto axial (espondilite), a inserção dos tendões e ligamentos (entesite) e inflamação dos dedos (dactilite) aumentando em grande escala a morbidade destes pacientes.⁴

Vários estudos mostraram que o clima e a exposição solar podem afetar a prevalência da psoríase.² Por outro lado, está também documentado que a psoríase melhora no verão e agrava no inverno em muitos indivíduos.⁵ Para além disso, a vitamina D é comprovadamente uma terapêutica eficaz nesta patologia.

Este estudo tem como objetivo avaliar a possível relação entre o mês de nascimento (como marcador da época de gestação) e o risco de desenvolvimento de psoríase, avaliando se os estímulos ambientais durante o período pré-natal poderão ter influência na suscetibilidade à psoríase na vida adulta.

O mês de nascimento associa-se à exposição a diversas variáveis ambientais tais como índice de radiação ultravioleta, particularmente relevante nos últimos meses da gravidez, concentração de vitamina D no período pré-natal, níveis hormonais, stress, entre outros, que podem modular o sistema imune desde o período que antecede o nascimento e alterar a suscetibilidade a diversas doenças da vida adulta. Estudos anteriormente realizados demonstraram que o nascimento em certas alturas do ano pode influenciar a suscetibilidade de desenvolvimento de doenças imunomediadas que se manifestam mais tardiamente.⁸ Adicionalmente, esses estudos mostraram congruência nos resultados pelo que se levanta a hipótese de, para além da sazonalidade poder influenciar a suscetibilidade individual às doenças imunomediadas, existir um padrão de distribuição mensal semelhante entre as diferentes doenças imunomediadas.

Uma vez que a vitamina D é capaz de modular o sistema inato e adaptativo, modificar o *turnover* dos queratinócitos⁷ e que os pacientes com psoríase possuem um défice desta vitamina^{9,10} é importante perceber se o risco de desenvolver psoríase se correlaciona com a distribuição sazonal da radiação ultravioleta B e da 25-hidroxivitamina D nos últimos meses da gestação.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo de investigação clínica, institucional e observacional aprovado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar e Universitário do Porto (CHUP).

Os casos de psoríase consistiram em doentes Portugueses da Consulta de Psoríase do CHUP, observados entre 1 de janeiro de 2012 a 29 de fevereiro de 2016. Apenas pacientes com psoríase vulgar crónica em placas foram selecionados, excluindo-se doentes com outras formas de psoríase (psoríase gutata, psoríase inversa, psoríase pustulosa, psoríase palmo-plantar). Os dados recolhidos foram obtidos a partir do processo clínico eletrónico. Analisaram-se as seguintes variáveis: data de nascimento, sexo, idade de início da sintomatologia, gravidade da doença, história familiar e envolvimento articular. A gravidade da doença foi classificada em ligeira ou moderada a grave tendo em conta o tratamento realizado. No caso de terapêutica tópic, a psoríase foi classificada como ligeira. No entanto, se necessário outro tratamento como agentes modificadores de doença (ex. metotrexato, ciclosporina e acitretina), fototerapia, agentes biológicos, a psoríase foi classificada como moderada a grave. A população controlo correspondeu aos cidadãos portugueses nascidos no mesmo período e área geográfica dos pacientes com psoríase de forma a obter dois grupos o mais homogéneos possível. Estes dados foram fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística.

A distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase foi comparada com a distribuição correspondente dos meses de nascimento da população portuguesa pelo teste do qui-quadrado. Cada mês foi analisado separadamente e comparado com os 11 meses restantes usando uma tabela 2 x 2 para o teste do qui-quadrado. Usou-se, posteriormente, a correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Calculou-se os *odds ratio* e os intervalos de confiança a 95% com base na distribuição Poisson e considerou-se estatisticamente significativo o valor de $p < 0,05$. Toda a análise estatística foi realizada com IBM® SPSS® Statistics Version 23.0 (IBM Corp, Armonk, NY).

RESULTADOS

Incluíram-se neste estudo 755 doentes com psoríase, nascidos no período compreendido entre 1929 e 2005 e naturais dos distritos de Viana do Castelo, Porto, Braga, Bragança, Vila Real, Aveiro, Viseu e Guarda. A população controlo totalizou 6 560 032 pessoas nascidos no mesmo período e área geográfica dos pacientes com psoríase. Observou-se um ligeiro predomínio de indivíduos do sexo masculino em ambos os grupos, 58,15% no grupo dos doentes com psoríase e 55,42% na população geral, não se verificando diferenças estatisticamente significativas. Os doentes com psoríase apresentavam uma idade média de $52,07 \pm 15,22$ anos e uma duração da doença de $19,35 \pm 13,27$ anos. A distribuição referente à gravidade da patologia mostrou um ligeiro predomínio de pacientes com psoríase ligeira (54,83%). Cerca de 15% apresentavam envolvimento articular conjuntamente com o atingimento cutâneo e, aproximadamente, um quarto dos doentes (25,83%) apresentava história familiar de psoríase (Tabela 1).

Verificou-se diferença estatisticamente significativa em

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos doentes em estudo.

	Casos n (%)	Controlos n (%)	p value
+Homens	439 (58,15%)	3635569 (55,42%)	0,142
++ Idade *	52,07 ± 15,22	54,86 ± 20,45	<0,05
Duração da doença *	19,35 ± 13,27	-	-
Grau de gravidade			
Leve	414 (54,83%)	-	-
Moderada a Grave	341 (45,17%)	-	-
Envolvimento articular	114 (15,10%)	-	-
História familiar	195 (25,83%)	-	-

*Média ± desvio-padrão; + Teste qui-quadrado; ++ Teste t-Student

relação às idades dos dois grupos o que reflete o facto de existirem mais nascimentos em determinados anos, originando uma média ligeiramente mais alta. No entanto, o intervalo de anos de nascimento já tinha sido definido inicialmente e de acordo com a população de doentes com psoríase pelo que não influencia a análise de resultados.

Durante o mês de outubro observou-se uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase que foi estatisticamente significativo (OR 0,74; 95% CI 0,55 – 0,99; p 0,041). Contudo, após a correção de Bonferroni, deixou de se verificar diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2).

Analisando os meses agrupados por trimestres verificou-se uma diminuição do número de nascimentos de indivíduos com psoríase nos primeiros três meses mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro realizado sobre o efeito do mês de nascimento (como marcador da época de gestação) na suscetibilidade à psoríase na população portuguesa. Após a realização da análise estatística, detetou-se uma diminuição do número de nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro que foi estatisticamente significativo. É difícil explicar como se observou esta diminuição, quando no mês seguinte, em Novembro, se observou um aumento considerável do número de nascimentos. Por outro lado, após a correção de Bonferroni deixou de se verificar diferenças estatísticas significativas. Após agrupar os meses por trimestres, verificou-se uma diminuição do número de nascimentos de indivíduos com psoríase nos primeiros três meses do ano mas não se encontraram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 2 - Odds ratio com 95% CI ajustados para a distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa.

Mês	Frequência de psoríase por mês, %	Frequência de nascimentos na região norte	OR (95% CI)	Significância, p	p após correção de Bonferroni
Janeiro	9,1%	9,0%	1,02 (0,80 - 1,31)	0,880	10,562
Fevereiro	6,6%	8,0%	0,81 (0,61 - 1,08)	0,152	1,828
Março	7,3%	9,1%	0,79 (0,60 - 1,03)	0,085	1,021
Abril	10,3%	8,5%	1,24 (0,98 - 1,56)	0,076	0,906
Mai	8,2%	8,4%	0,97 (0,75 - 1,26)	0,818	9,819
Junho	7,3%	7,8%	0,93 (0,71 - 1,22)	0,600	7,199
Julho	9,4%	8,1%	1,18 (0,93 - 1,51)	0,173	2,080
Agosto	9,3%	8,2%	1,15 (0,90 - 1,47)	0,269	3,224
Setembro	8,1%	8,4%	0,96 (0,74 - 1,24)	0,745	8,938
Outubro	6,4%	8,4%	0,74 (0,55 - 0,99)	0,041	0,498
Novembro	9,8%	7,9%	1,27 (1,00 - 1,61)	0,052	0,629
Dezembro	8,2%	8,2%	1,00 (0,77 - 1,30)	0,974	11,692

Artigo Original

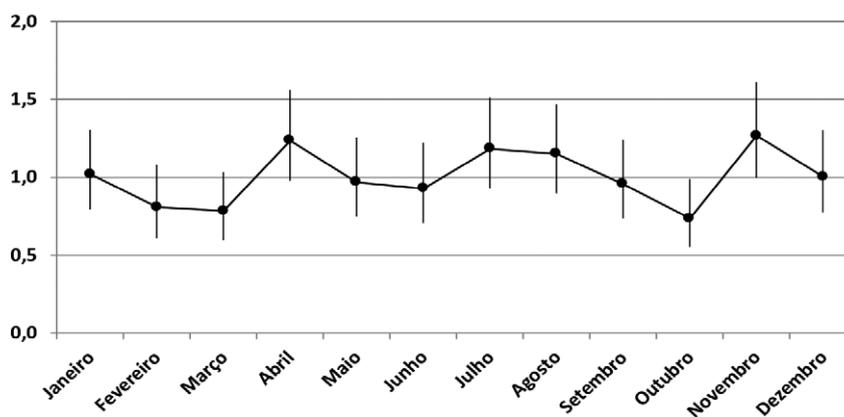


Figura 1 - Odds ratio com 95% CI ajustados para a distribuição dos meses de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa.

Tabela 3 - Odds ratio com 95% CI ajustados para a distribuição trimestral de nascimento nos pacientes com psoríase e na população portuguesa.

Meses	Frequência de psoríase, %	Frequência de nascimentos na região norte	OR (95% CI)	Significância, p
Jan-Fev-Mar	23,0	26,1	0,85 (0,72-1,00)	0,056
Abril-Mai-Jun	25,8	24,8	1,06 (0,90-1,25)	0,499
Jul-Ago-Set	26,8	24,6	1,12 (0,95-1,31)	0,176
Out-Nov-Dez	24,4	24,5	0,99 (0,84-1,17)	0,937

Vários estudos demonstraram uma possível influência do mês de nascimento no desenvolvimento de DAI. A DAI mais estudada foi a esclerose múltipla. Na Noruega foi observado^{15,16} um pico de maior prevalência em abril, em Itália¹⁷ um pico de maior prevalência em abril e um pico protetor em outubro, na Escócia¹⁸ foi observado um menor risco durante o outono e maior risco na primavera e em Espanha¹⁹ o inverno (janeiro a março) associou-se a menor risco e o verão (julho a setembro) a maior risco. Um outro estudo⁸ avaliou várias DAI para além da esclerose múltipla, tais como a artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, colite ulcerosa e doença de Crohn. Os resultados demonstraram um pico protetor no mês de outubro, em todas essas patologias à exceção da colite ulcerosa.⁸ Um estudo realizado em Portugal²⁰ em doentes com esclerose múltipla não obteve resultados estatisticamente significativos.

A hipótese mais frequentemente apresentada nos estudos para explicar as diferenças encontradas é a variação mensal dos níveis de radiação UVB que influenciam os níveis de vitamina D na grávida. Os investigadores afirmam que níveis superiores de vitamina D na grávida no último trimestre poderão diminuir o risco de doenças imunomediadas na descendência.

A vitamina D apresenta diversas funções como modulação do sistema imune, diferenciação dos queratinócitos e inibição da sua proliferação,⁷ estando igualmente envolvida na integridade da barreira cutânea.⁷ As alterações do metabolismo da vitamina D podem modificar a integridade da

barreira cutânea e favorecer uma patologia inflamatória e/ou infecciosa.⁷ A vitamina D é capaz de suprimir a resposta inflamatória mediada por TLR (*toll like-receptors*), diminuir a produção e secreção de citocinas pelas células mononucleares,¹¹ nomeadamente, de citocinas da via Th1 e inibir a proliferação dos linfócitos T.¹² Para além disso, promove a autofagia nos macrófagos humanos ajudando na defesa de infeções oportunistas.¹³ Sendo os linfócitos T as principais células do sistema imune adaptativo implicadas na fisiopatologia da psoríase,³ a sua inibição terá claramente um papel favorável na evolução da patologia.

Vários estudos demonstraram que os pacientes com psoríase possuem um défice de vitamina D^{9,10} que poderá ajudar a explicar a disfunção imunitária cutânea observada nesta patologia. Adicionalmente, o clima e a exposição solar afetam a prevalência da psoríase² e geralmente observa-se melhoria da dermatose no verão e agravamento no inverno.⁵ Esta alteração da sintomatologia com a sazonalidade é explicada pela rápida redução dos marcadores inflamatórios sistémicos e locais após a exposição solar e pelo papel imunossupressor da radiação UVB.¹⁴ Pelo mesmo facto, os tratamentos com derivados de vitamina D e exposição à radiação UV através da fototerapia são inequivocamente eficazes e tratamentos de primeira linha.

Durante a gravidez, a vitamina D é capaz de induzir alterações no genoma²⁰ e o seu défice parece aumentar o risco de esclerose múltipla na descendência,²² aumento da prevalência de sensibilização alérgica a vários alimentos e

alergénios ambientais,²³ eczema, asma²⁴ e rinite alérgica^{25,26} na infância, diminuição da densidade óssea,^{27,28} diabetes mellitus tipo 1,²⁹⁻³¹ e maior risco de infeções respiratórias das vias aéreas inferiores,³² entre outros.

Este estudo corrobora a existência de uma diminuição dos nascimentos de pacientes com psoríase no mês de outubro, resultado também encontrado noutros estudos realizados. No entanto, a diferença estatística é pouco significativa e verificou-se um aumento do número de nascimento em novembro dificultando a formulação de hipóteses. Após agrupar os meses por trimestres, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas, apesar de uma diminuição numérica no trimestre janeiro-março.

Várias limitações deste estudo devem ser realçadas. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra é relativamente pequeno o que pode limitar a deteção de diferenças estatisticamente significativas. Em segundo lugar, apenas foram incluídos os pacientes com psoríase do Centro Hospitalar e Universitário do Porto, não tendo sido contabilizados todos os outros doentes com psoríase seguido noutros centros da mesma área geográfica ou os que não têm seguimento. Por isto, não é possível excluir a existência de significância estatística num estudo com uma amostra de maior dimensão. Em terceiro lugar, apesar de terem sido excluídos os cidadãos de nacionalidade estrangeira, não foi controlado a permanência da progenitora em Portugal durante a gravidez pelo que alguns indivíduos possam ter estado sob diferentes condições climáticas das existentes em Portugal durante o período pré-natal. Igualmente, os pacientes do estudo podem não ter vivido durante a sua vida em Portugal e ter estado sujeito a outros fatores ambientais durante a vida adulta, aumentando ou diminuindo o risco de desenvolver psoríase, confundindo os resultados. Por fim, o período de nascimentos dos nossos pacientes foi de 78 anos o que pode ter diluído um eventual efeito de um fator ambiental flutuante ao longo do tempo.

Uma possível explicação para a diferença estatística ser pouco significativa ou não ser significativa é a posição geográfica de Portugal, no sul da Europa, conferindo-lhe características meteorológicas particulares com um clima temperado e boa exposição solar durante todo o ano o que pode tornar a síntese de vitamina D relativamente estável durante todo o ano.

Apesar dos resultados negativos deste estudo, estes resultados poderão ser importantes para investigação futura nesta área. Se é verdade que estudos com resultados positivos são mais atraentes, a não publicação de resultados negativos pode contribuir para um viés de publicação.³⁶

A perceção da influência do ambiente no desenvolvimento de determinada patologia é muito importante uma vez que permite o estabelecimento de medidas preventivas que conduzirão à diminuição da sua incidência. O défice de vitamina D é comum^{34,35} e afeta cerca de mil milhões de pessoas em todo o mundo.³⁶ É importante proceder à sua suplementação em casos de défice para garantir os níveis adequados desta vitamina, melhorando a saúde materno-infantil. A identificação de outros fatores ambientais sazonais será também

crucial para a compreensão da patogénese das doenças imunomediadas e da criação de estratégias de prevenção.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. Deng Y, Chang C, Lu Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive. Clin Rev Allergy Immunol.2016; 50:377-89.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet.2015;386: 983-94.
3. Torres T, Sales R, Vasconcelos C, Selores M. Psoriasis and cardiovascular disease. Acta Med Port.; 26:601-7.
4. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68:1387-94.
5. Balato N, Di Costanzo L, Patrino C, Patrì A, Ayala F. Effect of weather and environmental factors on the clinical course of psoriasis. Occup Environ Med. 2013; 70:600.
6. Juzeniene A, Grigalavicius M, Juraleviciute M, Grant WB. Phototherapy and vitamin D. Clin Dermatol. 2016; 34:548-55.
7. Mattozzi C, Paolino G, Richetta AG, Calvieri S. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. J Dermatol.2016; 43:507-14.
8. Disanto G, Chaplin G, Morahan JM, Giovannoni G, Hyppönen E, Ebers GC, et al. Month of birth, vitamin D and risk of immune-mediated disease: a case control study. BMC Med.2012; 10:69.
9. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. Deficiency of serum

Artigo Original

- concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:931-8.
10. Ricceri F, Pescitelli L, Tripo L, Prignano F. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D correlates with severity of disease in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68:511-2.
 11. Khoo AL, Chai LY, Koenen HJ, Sweep FC, Joosten I, Netea MG, et al. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164:72-9.
 12. Gorman S, Judge MA, Burchell JT, Turner DJ, Hart PH. 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhances the ability of transferred CD4+ CD25+ cells to modulate T helper type 2-driven asthmatic responses. *Immunology.* 2010; 130:181-92.
 13. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173:2909-12.
 14. Søyland E, Heier I, Rodríguez-Gallego C, Mollnes TE, Johansen FE, Holven KB, et al. Sun exposure induces rapid immunological changes in skin and peripheral blood in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011; 164:344-55.
 15. Grytten N, Torkildsen Ø, Aarseth JH, Benjaminsen E, Celius EG, Dahl OP, et al. Month of birth as a latitude-dependent risk factor for multiple sclerosis in Norway. *Mult Scler J.* 2013; 19:1028-34.
 16. Torkildsen O, Aarseth J, Benjaminsen E, Celius E, Holmøy T, Kampman MT, et al. Month of birth and risk of multiple sclerosis: confounding and adjustments. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1:141-4.
 17. Menni C, Lowell WE, Bentzen J, Bergamaschi R, Martinelli Boneschi F, et al. Short and long term variation in ultraviolet radiation and multiple sclerosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9:685-97.
 18. Bayes HK, Weir CJ, O'Leary C. Timing of birth and risk of multiple sclerosis in the Scottish population. *Eur Neurol.* 2010; 63:36-40.
 19. Villar-Quiles RN, Matías-Guiu JA, Ortega G, González-Suárez I, Oreja-Guevara C, Matías-Guiu J. Analysis of the relationship between the month of birth and risk of multiple sclerosis in a Spanish population. *Eur Neurol.* 2016; 76:202-9.
 20. Barros P, de Sá JM, Sá MJ. Month of birth and risk of multiple sclerosis in a Portuguese population. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013; 115:1762-5.
 21. Al-Garawi A, Carey VJ, Chhabra D, Mirzakhani H, Morrow J, Lasky-Su J, et al. The role of vitamin D in the transcriptional program of human pregnancy. *PLoS One.* 2016; 11:e0163832.
 22. Munger KL, Åivo J, Hongell K, Soilu-Hänninen M, Surcel HM, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016; 73:515-9.
 23. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:1195-1202.
 24. Chiu CY, Huang SY, Peng YC, Tsai MH, Hua MC, Yao TC, et al. Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 25:337-43.
 25. Bunyavanich S, Rifas-Shiman SL, Platts-Mills TA, Workman L, Sordillo JE, Camargo CA Jr, et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137:1063-70.
 26. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:875-82.
 27. Kun Z, Andrew JO, Prue H, Merci K, Jenny M, Stephen L, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res.* 2014; 29:1088-95.
 28. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet.* 2006; 367: 36-43.
 29. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39:419-46.
 30. Brekke HK, Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity. *Pediatr Diabetes.* 2007; 8:11-4.
 31. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008; 93:512-7.
 32. Magnus MC, Stene LC, Håberg SE, Nafstad P, Stigum H, London SJ, et al. Prospective study of maternal mid-pregnancy 25-hydroxyvitamin D level and early childhood respiratory disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013; 27:532-41.
 33. Dirnagl U, Lauritzen M. Fighting publication bias: introducing the negative results section. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1263-4.
 34. Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin d deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child.* 2007; 92:737-40.
 35. O'Riordan MN, Kiely M, Higgins JR, Cashman KD. Prevalence of suboptimal vitamin d status during pregnancy. *Ir Med J.* 2008; 101:240-3.
 36. Holick M. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266-81.