

Allergiska sjukdomar

Sammanfattning

Astma, hösnuva och eksem har blivit ett folkhälsoproblem efter en påtaglig ökning under andra halvan av 1900-talet. Ökningen av allergi och astma verkar nu ha stannat upp, åtminstone bland barn. Före puberteten är astma och hösnuva vanligast bland pojkar men förhållandet är motsatt efter puberteten. Allergiska sjukdomar och framför allt hösnuva var på 1800-talet främst en överklassjukdom. Det gäller inte längre. Astma är idag vanligast och symtomen svårast i lägre socialgrupper. En viktig anledning är att rökning idag är vanligare i lägre socialgrupper. Bakgrunden till ökningen av astma och allergi är fortfarande inte klarlagd men verkar ha samband med förändrad kontakt med mikrober¹, framför allt bakterier och parasiter, tidigt i livet. Olika kostfaktorer kan också ha betydelse.

Det är viktigt att skilja mellan faktorer som bidrar till att sjukdomen uppkommer och faktorer som bidrar till ökade besvär. Luftföroreningar, pollen och pälsdjur bidrar till förvärrade besvär hos personer med astma och allergi men leder endast i begränsad utsträckning till utveckling av sjukdom hos dem som är friska. De samhällsekonomiska kostnaderna för exempelvis luftföroreningar kan ändå bli betydande, eftersom en stor del av befolkningen är exponerad och astma och allergi är vanligt förekommande. Andra faktorer, som exempelvis tobaksrök, kan bidra både till uppkomst av astma hos dem som är friska och ökade besvär hos dem som är sjuka.

Astma och allergiska sjukdomar i olika åldrar

Astma och astmaliknande luftrörsbesvär är vanliga hos de allra minsta barnen. En del undersökningar anger att upp till 20 procent av alla barn kan ha sådana besvär. Astma- och astmaliknande luftrörsbesvär är den vanligaste orsaken till sjukhusvård under de två första levnadsåren [1]. Symtomen är som regel utlösta av virusinfektioner och har inget samband med allergi. De flesta blir besvärsfria före skolstarten. I skolåldern har 5–10 procent av barnen astma [2] och flertalet av dem är också allergiska. Astma och allergiska sjukdomar är den vanligaste kroniska sjukdomen under uppväxtåren. Tillgång till

¹ Alger, bakterier, mögel, jästsvampar och virus, går under samlingsnamnet mikroorganismer eller mikrober

bra behandling har gjort att vård på sjukhus idag är ovanlig bland skolbarn och vuxna med astma.

Astma och allergi är separata sjukdomar men allergi är en vanlig orsak till astma. Förekomsten av astma bland vuxna är 6–7 procent och allergi bidrar till 30–50 procent av all astma hos vuxna [3, 4]. För åldersgruppen 25–56 år är den samhällsekonomiska kostnaden för astma ungefär 3,7 miljarder kronor per år. För hela befolkningen har kostnaden uppskattats till ungefär det dubbla [5, 6].

Allergiska näs- och ögonbesvär kan debutera under förskoleåldern men blir allt vanligare från och med skolstarten. De vanligaste orsakerna är pollen och pälsdjur. I åldersgruppen 25–45 år angav nästan en tredjedel att de hade allergiska besvär från näsa och ögon i en riksrepresentativ intervjuundersökning år 2004/2005, ULF-undersökningen. De samhällsekonomiska kostnaderna för allergiska näs- och ögonbesvär har beräknats till mellan 368 och 1 055 miljoner kronor [5].

Man har uppskattat att ungefär 20 procent av alla barn har haft eksem under längre eller kortare tid någon gång under förskoleåldern. Eksem är vanligast hos små barn, 80 procent av alla barn-eksem debuterar före fem års ålder. Eksem i barn- och ungdomsåldern innebär ökad risk för yrkesrelaterat handeksem i vuxen ålder [7]. De totala kostnaderna för eksem, för alla åldersgrupper, ligger någonstans mellan 282 och 2 678 miljoner kronor per år [5].

Har ökningen av de allergiska sjukdomarna avstannat?

Folkhälsorapporten 2005 beskrev den snabba ökningen av astma, allergiska näs- och ögonbesvär och eksem under andra halvan av 1900-talet. Förekomsten av allergiska sjukdomar bland

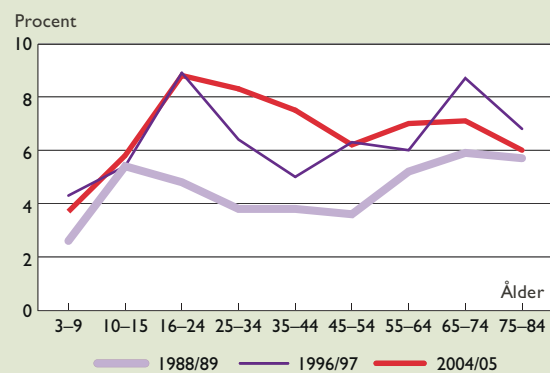
svenska värnpliktiga tredubblades på mindre än 30 år. En likartad utveckling har beskrivits i många andra höginkomstländer [8–10] och har kopplats till ökad levnadsstandard, urbanisering och en västerländsk livsstil. Ökad kännedom om allergier i befolkningen kan leda till att allt fler rapporterar symtom. I flera studier har emellertid ökningen verifierats med objektiva tester vilket starkt talar för att ökningen varit reell [11–14].

Under 2000-talet har det kommit rapporter som tyder på att ökningen av astma och andra allergiska sjukdomar har börjat plana ut i Storbritannien, Irland, Nya Zeeland och Australien [15–18]. I dessa länder finns sannolikt en miljö som gynnar uppkomsten av allergier, och allergiska besvär är därför vanliga. Den troliga förklaringen till att allergiska sjukdomar inte längre ökar i dessa länder är att man nu nått en så hög nivå av allergiska sjukdomar i befolkningen, att så gott som samtliga med ärftlig benägenhet för astma eller allergi utvecklar sjukdomen. Vi vet däremot inte vilka faktorer i miljön som varit särskilt viktiga och bidragit till den höga förekomsten av allergi och astma i dessa länder.

Även i Sverige finns det tecken på att ökningen av allergiska sjukdomar har avstannat. Senaste ULF-undersökningen från 2004–2005 visar att i åldrarna under 25 år ökar inte längre andelen som rapporterar allergisk astma (figur 1). Ökningen fortsätter däremot i åldrarna 25–44 år.

Figur 1. Astma vid kontakt med pollen eller pälsdjur

Andel (procent) som rapporterar astma vid kontakt med pollen eller pälsdjur i olika åldersgrupper 3 till 84 år, år 1988/89, 1996/97 och 2004/05



Källa: ULF-undersökningarna, SCB

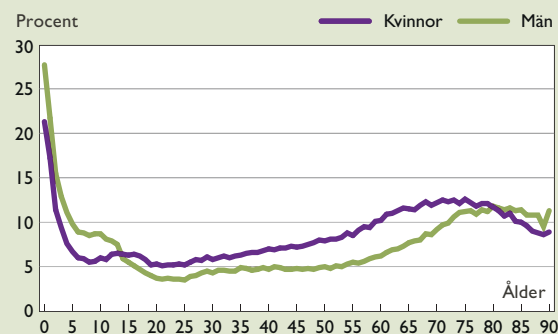
Sociala skillnader och könsskillnader i astma och allergi

Hos barn fram till förpuberteten har astma och allergiska näs- och ögonbesvär i flertalet studier varit vanligare hos pojkar. I åldrarna därefter är dessa besvär vanligare hos kvinnor. Astma är också vanligare bland pojkar fram till tonåren och vanligare bland kvinnor i åldrarna därefter, vilket avspeglas i figur 2 som visar hur vanligt det är att behandlas med läkemedel mot astma. Orsakerna till könsskillnaderna är fortfarande inte helt klarlagda. Pojkar föds med relativt sett trängre luftrör i förhållande till lungvolymen än flickor och det kan bidra till den ökade risken för astmasymtom hos pojkar. Hormonella faktorer bidrar till att astma och hösnuva blir vanligare hos flickor i och med puberteten. Många kvinnor noterar försämring av astma premenstruellt liksom under ägglossningen. Testosteron och östrogen har sinsemellan olika effekter på inflammation och immunsvaret [19].

Allergiska näs- och ögonbesvär s.k. hösnuva beskrevs på 1800-talet som en sjukdom som främst drabbade välbärgade familjer i städerna. Ökningen av allergiska näs- och ögonbesvär har varit parallell med den allmänna välfärdsutvecklingen. Hösnuva har även under 1900-talet varit vanligare bland högutbildade och i högre socialgrupper, medan ett motsatt förhållande gäller för flertalet andra sjukdomar. Svenska värnpliktsdata tyder på att sociala skillnader i förekomsten av allergiska näs- och ögonbesvär successivt har minskat i Sverige [20]. En liknande social utjämning har också beskrivits från England [21]. Det här kan tyda på att högre socialgrupper lämnat livsstilar som gynnat uppkomst av allergi. I stället har sådana livsstilar övertagits av lägre socialgrupper. I USA talar man idag om en epidemi av astma bland barn i storstädernas slumområden. Den stora svenska BAMSE-studien i Stockholm visade att astma och födoämnesallergi vid 4 år var vanligare bland barn till föräldrar i lägre socialgrupper [22].

Figur 2. Astmamedicin

Andel (procent) personer i olika åldrar som hämtat ut minst ett recept med medicin mot astma. Kvinnor och män, år 2006



Källa: Läkemedelsregistret, Socialstyrelsen

Icke-allergisk astma har länge varit vanligare i lägre socialgrupper. Nyinsjuknande är vanligare [23] och symtomen svårare [24] hos personer från lägre socialgrupper. Bland svenska värnpliktiga har sociala skillnaderna i astmaförekomst ökat under andra halvan av 1900-talet, dvs. ökningen av astma har varit större bland värnpliktiga med fäder från lägre samhällsklasser än bland värnpliktiga från högre samhällsklasser [20]. Sociala skillnader i rök- och kostvanor kan vara betydelsefulla. Tobaksrök bidrar både till utveckling av astma och förvärrade symtom hos dem som redan har astma. Rökvanorna i befolkningen förändrades under 1900-talet. Den största andelen rökare finns idag bland lågutbildade kvinnor med barn. Intresset för kostens betydelse för astma och allergi har ökat under senare år. Ökad risk för astma och allergi har bland annat kopplats till ett lågt intag av fet fisk, frukt och vissa vitaminer (främst D och E) [25, 26].

Riskfaktorer för allergiska sjukdomar

Övervikt vanligare vid astma

Astma är vanligare hos överviktiga och feta personer. Astma kan vara ett hinder för fysisk aktivitet och därigenom öka risken för övervikt. Emellertid är det vanligare att övervikt redan finns hos den som utvecklar astma. Orsakerna till att överviktiga oftare drabbas av astma är inte klarlagda [27]. Övervikt medför däremot inte någon ökad risk för hösnuva [28, 29]. Ökad förekomst av övervikt och fetma bidrar endast till en liten del av den stora ökningen av astma i befolkningen.

Luftföroreningar och klimatförändring påverkar

Den ökade förekomsten av allergi och astma har varit parallell med den kraftiga ökningen av antalet bilar och de luftföroreningar som dessa orsakar. Det fanns 1950 250 000 personbilar i Sverige. År 2006 hade antalet stigit till över 4 miljoner [30]. På senare år har flera studier visat samband mellan exponering för bilavgaser och utveckling av astma och allergi [31–33]. Känsligheten för luftföroreningar kan påverkas av genetiska faktorer [32, 33]. Luftföroreningarnas betydelse för den ökade förekomsten av astma är emellertid fortfarande oklart. Däremot finns det övertygande belegg baserat på samstämmiga resultat från en lång rad studier att luftföroreningar bidrar till ökade besvär hos personer som redan har astma. Höjda halter av luftföroreningar kan kopplas till bland annat akutbesök, sjukhusvård, ökade symtom och reducerad lungfunktion [34]. Partiklar är den luftförorening som bedöms medföra störst hälsoproblem i svenska tätorter. Det har inte gått att fastställa någon lägsta nivå där hälsoeffekter börjar uppstå. Experimentella studier tyder på att fina partiklar i dieselavgaser är särskilt skadliga. Andra studier visar att medelstora partiklar från exempelvis vägdamm kan ha stor betydelse genom att bidra till försämringar av astma och luftvägsbesvär [35]. Små barn antas vara mer utsatta för skadliga effekter av luftföroreningar än vuxna. I förhållande till sin vikt andas barn mer än vuxna, vilket gör att de tar upp mer eventuellt giftiga ämnen per kilo kroppsvikt. Det nyfödda barnet har också ett omoget immunsystem och lungorna är fortfarande inte färdigutvecklade. Antalet lungalveoler tiodubblas under de första levnadsåren.

Den globala temperaturen stiger och detta har accelererat under de senaste årtiondena. Ett varmare klimat medför att lövsprickningen sker tidigare [36] men kan också få mer oförutsägbara effekter när nya allergiframkallande växter kan komma att etableras i Sverige. Högre temperatur och luftfuktighet kan också förväntas gynna spridning av kvalster till norra Sverige, där kvalsterallergi idag är ovanligt.

Tobaksrök en viktig orsak till besvär

Att röka innebär en ökad risk för astma [37]. Tobaksrök kan bidra både till uppkomst av astma hos dem som är friska och ökade besvär hos personer med astma. Allt färre utsätts för tobaksrök vilket minskar risken för astma både bland barn och vuxna [38, 39]. Rökning under graviditet påverkar fostrets lungtillväxt och kan påverka lungfunktionen hos barnet långt fram i livet [40]. Rökning under graviditet ökar benägenheten för virusutlöst luftrörskatarr och astma under småbarnsåren men även senare under uppväxten [41]. Rökning under graviditet kan också ha effekter som går över generationer. En uppmärksam amerikansk studie häromåret tydde på en ökad risk för astma bland barn till icke-rökande mödrar, som exponerats för tobaksrök under sitt fosterliv [42]. Den svenska BAMSE-studien visade nyligen också ett samband mellan exponering för tobaksrök och allergi mot inomhusallergen vid fyra års ålder [43]. Flertalet andra studier tyder annars på att tobaksrök inte påverkar uppkomsten av hösnuva eller utveckling av antikroppar (IgE) mot allergiframkallande ämnen [44, 45].

Andra faktorer i inomhusmiljön

Både barn och vuxna tillbringar större delen av tiden inomhus. Tobaksrök är antagligen den vik-

tigaste föroreningen i inomhusluft men många andra faktorer i inneluften påverkar vår hälsa. Det finns ett klart samband mellan fuktskador inomhus och symtom från luftvägarna men orsaksambanden är långt ifrån klarlagda. En sammanställning nyligen visade att fuktskador inomhus innebar en riskökning på 30–50 procent för olika typer av luftvägsbesvär [46].

Kan paracetamol öka risken för astma?

Paracetamol kan minska nivåerna av glutathion i luftvägsslemhinnan. Glutathion ingår i kroppens antioxidationsförsvar. Inflammatoriska förändringar i luftvägarna till följd av oxidativ stress är en viktig komponent vid astma. Flera välgjorda studier har visat ett samband mellan intag av paracetamol och förekomst av småbarnsastma. Riskökningen är relativt liten men kan ändå ha betydelse eftersom många barn får paracetamol vid feber eller värk. En ökad användning av paracetamol kan också vara en följd av barnets astma. Interventionsstudier är nödvändiga för att klarlägga om det finns ett orsakssamband [47].

Leder förändrad kontakt med mikrober till att allergisjukdomarna ökar?

Människan lever i nära kontakt med mängder av mikrober. En del av dessa är sjukdomsframkallande och leder till infektioner. Andra mikrober är godartade och lever i symbios med människan. Mikrober, både godartade och sjukdomsframkallande, har stor betydelse för immunsystemets utveckling. Förbättrad livsmedelshandling, tillgång till rent vatten och en allmänt ökad levnadsstandard ledde till att människors kontakt med mikrober av olika slag förändrades påtagligt under 1900-talet. Många allvarliga infektionssjukdomar har blivit ovanliga i Sverige

men i stället har astma och allergier, liksom autoimmuna² sjukdomar som exempelvis typ 1 diabetes, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom och multipel skleros, blivit vanligare [48]. Detta har lett fram till hypotesen att förändrad kontakt med mikrober bidragit till en ökad förekomst både av autoimmuna sjukdomar och av astma och allergi [49]

I tarmen finns 70–80 procent av kroppens immunsystem. Det nyfödda barnet har en steril tarm som snabbt koloniserar med bakterier. Tarmens kontakt med bakterier är en förutsättning för utmognaden av immunsystemet [50]. Bakterieflorens sammansättning tidigt i livet påverkar immunsvaret, vilket i sin tur har betydelse för utveckling av allergisk sjukdom [51]. Bakterieinnehållet i tarmen påverkas av bland annat levnadsstandard, förlösningrutiner, kost och antibiotika-användning. Tarmfloran hos svenska spädbarn har förändrats avsevärt bara under de senaste 30 åren [52]. Flera studier från olika länder har visat att det finns skillnader i bakterieflorens mellan allergiska och icke-allergiska barn [51, 53].

Uppväxt på bondgård med kreatur innebär ökad kontakt med många olika typer av mikrober. Att dricka opastöriserad mjölk och ha nära kontakt med kor minskar risken för allergisk sjukdom ända upp i vuxen ålder [54, 55]. Den skyddande effekten är störst hos barn som mycket tidigt i livet har kontakt med kor och/eller opastöriserad mjölk, där båda faktorerna har betydelse. Sådan uppväxt verkar dessutom ha en viss skyddande effekt gentemot inflammatorisk tarmsjukdom [56].

² En autoimmun sjukdom är en sjukdom som orsakas av att kroppens immunförsvar felaktigt reagerar mot substanser som hör hemma i kroppen. Det kan yttra sig på många olika sätt, beroende på vilken substans det är immunförsvaret reagerar på.

Det är dock viktigt att framhålla, att pastörisering av mjölk inneburit ett viktigt skydd mot listeria, EHEC, salmonella och andra allvarliga infektioner, som annars kan spridas med mjölk.

Som skydd mot allergi verkar långvarig kontakt med olika mikrober ha större betydelse än enskilda infektioner som t.ex. mässling eller tuberkulos [57]. Luftvägsinfektioner tidigt i livet snarast ökar risken för astma långt senare [58]. Det finns inte heller något vetenskapligt stöd för att vaccinationer skulle bidra till allergiökningen [59].

Förebyggande åtgärder kräver mer kunskap om orsaker

Åtgärder för att uppnå rökfria inomhusmiljöer och rökfria graviditeter har stor betydelse för att minska förekomsten av astma. Ökad amning skulle minska benägenheten för virusutlösta astmabesvär under de tidiga småbarnsåren. Andra åtgärder är effektivare avgasrening och mindre biltrafik som skulle leda till mindre besvär hos individer med astma. Latexfri operationsmiljö, tydlig innehållsdeklaration på livsmedel och kvalitetssäkrad mathantering i förskola och skola kan minska risken för akuta, allvarliga och kanske livshotande allergiska reaktioner. Därutöver är det svårt att ge förebyggande råd, eftersom orsakerna till ökningen av allergier till en stor del inte alls är klarlagda.

Allergiförebyggande råd på landets barnvårdscentraler har stor genomslagskraft men har inte alltid varit förankrade i forskning. Ett vanligt råd har varit att uppskjuta introduktionen av fasta födoämnen till senare delen av spädbarnsåret i syfte att förebygga framtida allergi mot födoämnet. Det finns dock inget vetenskapligt underlag för detta [60]. Nya studier tyder i stället på att

fiskkonsumtion under barnets första levnadsår [61] och redan under graviditeten [61–63] skulle kunna skydda mot allergisk sjukdom under småbarnsåren. Det finns också vissa belägg för att tidig kontakt med pälsallergen, som att ha djur i hemmet under uppväxtåren, skulle kunna bidra till tolerans och skydda mot uppkomsten av djurrallergi [64]. Men om man redan har utvecklat astma och pälsdjurrallergi så är pälsdjur i hemmet en viktig orsak till besvär och till och med indirekt kontakt med pälsdjur via skolkamrater leder till att elever får mer astmabesvär i samband med skolstart [65].

Nickelallergi orsakas av kontaktallergi och skiljer sig från luftvägsallergi och andra former av eksem. Nickeldirektivet från 2001 kommer förhoppningsvis att minska förekomsten av nickelallergi. Direktivet innebär bland annat förbud mot nickel i produkter som används i samband med håltagning eller som under lång tid är i direktkontakt med huden.

Referenser:

1. Björ O, Bråbäck L. A retrospective population based trend analysis on hospital admissions for lower respiratory illness among Swedish children from 1987 to 2000. *BMC Public Health*. 2003 Jul 11;3:22.
2. Bjerg-Backlund A, Perzanowski MS, Platts-Mills T, Sandström T, Lundbäck B, Rönmark E. Asthma during the primary school ages – prevalence, remission and the impact of allergic sensitization. *Allergy*. 2006 May;61(5):549–55.
3. Arbes SJ, Jr., Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Nov;120(5):1139–45.
4. Sunyer J, Jarvis D, Pekkanen J, Chinn S, Janson C, Leynaert B, et al. Geographic variations in the effect of atopy on asthma in the European Community Respiratory Health Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004 Nov;114(5):1033–9.
5. Jansson SA, Arnlind MH, Dahlén SE, Lundbäck B. Okänt hur mycket astma och allergier kostar samhället. *Läkartidningen*. 2007 Sep 26–Oct 2;104(39):2792–6.
6. Jansson SA, Rönmark E, Forsberg B, Löfgren C, Lindberg A, Lundbäck B. The economic consequences of asthma among adults in Sweden. *Respiratory Medicine*. 2007 Nov;101(11):2263–70.
7. Nyrén M, Lindberg M, Stenberg B, Svensson M, Svensson A, Meding B. Influence of childhood atopic dermatitis on future worklife. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2005 Dec;31(6):474–8.
8. Haahtela T, Lindholm H, Björkstén F, Koskenvuo K, Laitinen LA. Prevalence of asthma in Finnish young men. *British Medical Journal*. 1990 Aug 4;301(6746):266–8.
9. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *British Medical Journal*. 1992 Apr 4;304(6831):873–5.
10. Woolcock AJ, Bastiampillai SA, Marks GB, Keena VA. The burden of asthma in Australia. *Medical Journal of Australia*. 2001 Aug 6;175(3):141–5.
11. Broadfield E, McKeever TM, Scrivener S, Venn A, Lewis SA, Britton J. Increase in the prevalence of allergen skin sensitization in successive birth cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002 Jun;109(6):969–74.
12. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax*. 2006 Apr;61(4):296–9.

13. Krause T, Koch A, Friberg J, Poulsen LK, Kristensen B, Melbye M. Frequency of atopy in the Arctic in 1987 and 1998. *Lancet*. 2002 Aug 31;360(9334):691–2.
14. Linneberg A, Gislum M, Johansen N, Husemoen LL, Jorgensen T. Temporal trends of aeroallergen sensitization over twenty five years. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007 Aug;37(8):1137–42.
15. Anderson HR, Gupta R, Strachan DP, Limb ES. 50 years of asthma: UK trends from 1955 to 2004. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):85–90.
16. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *European Respiratory Journal*. 2004 Mar;23(3):407–13.
17. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Time trends in allergic disorders in the UK. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):91–6.
18. Robertson CF, Roberts MF, Kappers JH. Asthma prevalence in Melbourne schoolchildren: have we reached the peak? *Medical Journal of Australia*. 2004 Mar 15;180(6):273–6.
19. Osman M. Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Archives of Disease in Childhood*. 2003 Jul;88(7):587–90.
20. Bråbäck L, Hjern A, Rasmussen F. Social class in asthma and allergic rhinitis: a national cohort study over three decades. *European Respiratory Journal*. 2005 Dec;26(6):1064–8.
21. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *British Medical Journal*. 1997 Sep 20;315(7110):717–21.
22. Almqvist C, Pershagen G, Wickman M. Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort. *Clinical & Experimental Allergy*. 2005 May;35(5):612–8.
23. Hedlund U, Eriksson K, Rönmark E. Socio-economic status is related to incidence of asthma and respiratory symptoms in adults. *European Respiratory Journal*. 2006 Aug;28(2):303–10.
24. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *International Journal of Epidemiology*. 1996 Apr;25(2):388–93.
25. Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005 Jun;115(6):1109–17; quiz 18.
26. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007 Nov;120(5):1031–5.
27. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006 Jul 15;174(2):112–9.
28. Bråbäck L, Hjern A, Rasmussen F. Body mass index, asthma and allergic rhinoconjunctivitis in Swedish conscripts – a national cohort study over three decades. *Respiratory Medicine*. 2005 Aug;99(8):1010–4.
29. Chinn S. Concurrent trends in asthma and obesity. *Thorax*. 2005 Jan;60(1):3–4.
30. Statistiska centralbyrån. *Transporter och kommunikationer / Fordonsstatistik / Statistikdatabasen / Fordon enligt bilregistret efter fordonslag och bestånd. Månad 1975M01–2008M10* [Data-bas på Internet]. 2008 [citerad 2008-11-03]. Tillgänglig från: http://www.scb.se/templates/Product___10506.asp.
31. Brauer M, Hoek G, Smit HA, de Jongste JC, Gerritsen J, Postma DS, et al. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *European Respiratory Journal*. 2007 May;29(5):879–88.

32. Melen E, Nyberg F, Lindgren CM, Berglind N, Zucchelli M, Nordling E, et al. Interactions between glutathione S-transferase P1, tumor necrosis factor, and traffic-related air pollution for development of childhood allergic disease. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1077–84.
33. Salam MT, Islam T, Gilliland FD. Recent evidence for adverse effects of residential proximity to traffic sources on asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 Jan;14(1):3–8.
34. Brims F, Chauhan AJ. Air quality, tobacco smoke, urban crowding and day care: modern menaces and their effects on health. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005 Nov;24(11 Suppl):S152–6, discussion S6–7.
35. Brunekreef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):309–18.
36. Rasmussen A. The effects of climate change on the birch pollen season in Denmark. *Aerobiologia.* 2002;18:253–65.
37. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *New England Journal of Medicine.* 2006 Nov 23;355(21):2226–35.
38. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *American Journal of Public Health.* 2004 Jan;94(1):136–40.
39. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Impact of smoke-free workplace legislation on exposures and health: possibilities for prevention. *European Respiratory Journal.* 2006 Aug;28(2):397–408.
40. Silverman M, Kuehni CE. Early lung development and COPD. *Lancet.* 2007 Sep 1;370(9589):717–9.
41. Goksor E, Amark M, Alm B, Gustafsson PM, Wennergren G. Asthma symptoms in early childhood – what happens then? *Acta Paediatrica.* 2006 Apr;95(4):471–8.
42. Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest.* 2005 Apr;127(4):1232–41.
43. Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax.* 2007:[publicerad on-line Dec 18].
44. Hjern A, Hedberg A, Haglund B, Rosén M. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clinical & Experimental Allergy.* 2001 Jun;31(6):908–14.
45. Magnusson LL, Olesen AB, Wennborg H, Olsen J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clinical & Experimental Allergy.* 2005 Dec;35(12):1550–6.
46. Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *International Journal of Indoor Environment and Health.* 2007 Aug;17(4):284–96.
47. Wennergren G, Hedlin G. Paracetamol och astma hos barn – ett möjligt samband oroar. *Läkartidningen.* 2008;105(45):3188.
48. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England Journal of Medicine.* 2002 Sep 19;347(12):911–20.
49. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clinical & Experimental Allergy.* 2006 Apr;36(4):402–25.
50. Bengmark S. Den bioekologiska medicinen har kommit för att stanna. *Läkartidningen.* 2006 Feb 1–7;103(5):293–7.
51. Björkstén B. The gut microbiota: a complex ecosystem. *Clinical & Experimental Allergy.* 2006 Oct;36(10):1215–7.

52. Adlerberth I, Lindberg E, Åberg N, Hesselmar B, Saalman R, Strannegard IL, et al. Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic life-style? *Pediatric Research*. 2006 Jan;59(1):96–101.
53. Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy*. 2007 Nov;62(11):1223–36.
54. Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clinical Medicine & Research*. 2004 Feb;2(1):5–12.
55. von Mutius E. Asthma and allergies in rural areas of Europe. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007 Jul;4(3):212–6.
56. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, Mueller B, von Mutius E, Koletzko S. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: a case-control study. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):354–61.
57. Benn CS, Melbye M, Wohlfahrt J, Björkstén B, Aaby P. Cohort study of sibling effect, infectious diseases, and risk of atopic dermatitis during first 18 months of life. *British Medical Journal*. 2004 May 22;328(7450):1223.
58. Nafstad P, Brunekreef B, Skrondal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics*. 2005 Aug;116(2):e255–62.
59. Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2004 Jun;12(3):223–31.
60. Höst A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Archives of Disease in Childhood*. 1999 Jul;81(1):80–4.
61. Kull I, Bergström A, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Fish consumption during the first year of life and development of allergic diseases during childhood. *Allergy*. 2006 Aug;61(8):1009–15.
62. Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, Ferrer C, Ribas-Fito N, Anto JM, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy. *Clinical & Experimental Allergy*. 2007 Apr;37(4):518–25.
63. Willers S, Devereux G, Craig L, McNeill G, Wijga A, Abou El-Magd W, et al. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children. *Thorax*. 2007:[publicerad on-line Mar 27].
64. Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TA, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Sep 1;166(5):696–702.
65. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedren M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):694–8