

UNIVERSITETET FOR MILJØ- OG BIOVITENSKAP



Forord

Helse og uhelse engasjerer oss som enkeltindivider, og det engasjerer oss som en felles nasjon. Vi leter etter svar og søker etter forklaringer på hvorfor og hvordan. Svarene ligger ikke alltid klart foran oss, og ofte må vi nøye oss med bruddstykker. For astma, som med mange andre sykdommer, ønsker vi å identifisere en årsak. Forekomsten er høy, og for mange bidrar sykdommen til uhelse. Det har vært et ønske fra min side å tilføre mer kunnskap til årsaksforklaringen, og på den måten medvirke til bedre helse for både individ og befolkning.

Jeg vil gjerne få takke min veileder Geir Aamodt, som gjennom sin faglige dyktighet, entusiasme og støtte har bidratt til å gjøre denne oppgaven til en svært morsom og faglig utfordrende reise. Jeg vil også få takke Carl Fredrik Nordheim og den dyktige staben på Folkehelseinstituttet for gode innspill, samt CONORs styringsgruppe for tilgang på verdifull informasjon og tillatelse til å benytte denne. Men, denne oppgaven hadde aldri blitt skrevet uten støtte og oppmuntring fra mannen min, barna våre og familien. Tusen takk for alle små og store bidrag.

Denne masteroppgaven er skrevet som en artikkel med kappe. Jeg håper at denne artikkelen kan medvirke til å forstå astma som sykdom og at det kan inspirere til videre forskning på miljøfaktorer som årsaksforklaring.

Moss, 12.mai 2013

Lene Rolfson

Sammendrag

Forekomsten av astma varierer verden over, og det spekuleres i om miljøfaktorer bidrar til utvikling av sykdommen. Vårt formål var å studere sammenhengen mellom naturlig forekommende klorid og andre bestanddeler i drikkevannet og risiko for astma. Klorid kan sammen med desinfeksjon av råvann, danne underklorsyrling og hypoklorittion, og dette kan potensielt bidra som årsak til astma.

Vi benyttet spørreskjemaer fra 52 547 deltakere i «Cohort of Norway» (CONOR) og fysiske - og kjemiske parametere fra 566 vannverk i Norge for å undersøke om det er en sammenheng mellom klorid og selvrapportert astma.

Vi observerte i vår studie at oddsen for å utvikle astma var 14 % (95 % CI: 7 % -22 %) lavere for deltakere som konsumerte drikkevann med 8-11.99 mg/l klorid sammenlignet med deltakere som konsumerte drikkevann med mindre enn 3.99 mg/l klorid. Videre observerte vi at oddsen for å utvikle astma var 20 % (95 % CI: 12 % -27 %) høyere for deltakere som konsumerte drikkevann med pH<6.5.

I denne befolkningsbaserte undersøkelsen fant vi at pH er en risikofaktor og klorid er en beskyttende faktor for selvrapportert astma i vår studiepopulasjon. Assosiasjonen mellom klorid og astma blir regulert av pH og vi spekulerer i om denne assosiasjonen styres av vannets mikrobiologi.

Abstract

The prevalence of asthma varies worldwide and it is suggested that environmental factors contribute to the onset of the disease. Our aim is to study the association between naturally occurring chloride and other constituents in the drinking water and risk of asthma. Chloride, together with disinfection treatment in raw water, creates hypochlorous acid and hypochlorite, which could potentially contribute to cause asthma.

We used self-reported data from 52 547 participants in Cohort of Norway (CONOR), and physical- and chemical parameters from 566 waterworks in Norway to study association between chloride concentration and self-reported asthma.

Odds for developing asthma was 14 % (95 % CI: 7 %-22 %) lower for participants consuming drinking water with 8-11.9 mg/l of chloride compared to participants consuming drinking water with less than 3.99 mg/l chloride. For participants consuming drinking water with pH<6.5, the odds for developing asthma was 20 % higher compared to participants consuming drinking water with pH>6.5 (95 % CI: 12 %-27 %).

In this population-based study we found that pH in drinking water is a risk factor and chloride concentration is a protective factor of self-reported asthma among our study population. The association between chloride concentration and asthma is modulated by pH. We speculate if the association is governed by the microbiology of the drinking water.

Innhold

Forord	1
Sammendrag	2
Abstract	3
Innledning.....	5
Astma – et globalt folkehelseproblem	5
Bakgrunn	6
Prevalenstrender	6
Astma – vet man årsaken?	6
Astma og sykdomsutvikling	6
Vann - helt essensielt	7
Hygieniske barrierer	8
Desinfeksjon med klorering.....	8
Problemstilling og hypotese	10
Metode	11
Studiedesign	11
Datakilder	11
Variabler	12
Statistikk	13
Resultater	14
Oppsummering av resultatene.....	14
Diskusjon	15
Oppsummering av diskusjonen	15
Referanser	16
Vedlegg.....	18
«Is the drinking water quality a risk factor for self-reported asthma? A CONOR study	18

Innledning

Astma – et globalt folkehelseproblem

I flere hundre år har astma skapt hodebry for både leger og pasienter med sine mange symptomer og ukjente årsak (Detels et al. 2009). I Norge har omtrent hvert femte barn- og unge sykdommen, samt ca. 8 % av alle voksne, og astma må kunne sies å være et stort folkehelseproblem (Helse- og omsorgsdepartementet 2008). Når opplevelsen av egen livssituasjon fører til at overskuddet til å mestre hverdagens krav og utfordringer forsvinner, kan man kanskje ikke leve det meningsfulle livet man ønsker seg. Astma fører derfor ikke bare til økte helsekostnader for samfunnet, men også tap av deltagelse og livskvalitet for enkeltindivider (GINA 2011).

De kroniske sykdommene har vokst seg til å bli et globalt helseproblem, både i utviklede- og utviklingsland (Detels et al. 2009). Byrden er kanskje ekstra stor for høyt befolkede utviklingsland med færre ressurser, og de internasjonale studiene der en tar sikte på lære mer om trender i forekomsten av astma, har en enorm deltagelse. Dette vitner om et stort engasjement verden over etter å lære mer om årsak- og effektforholdet til astma (Asher et al. 2006).

Norge har regionale kvalitetsforskjeller i drikkevannet, og det er interessant å undersøke om drikkevannskvaliteten kan virke som en risikofaktor for selvrappertert astma i befolkningsundersøkelser. Med dette som bakgrunn har vi utført en tverrsnittstudie i en stor norsk kohort for å se om drikkevannskvaliteten kan være av etiologisk¹ betydning.

¹ Sykdomsårsak

Bakgrunn

Prevalenstrender

De siste 50 år har forekomsten av astma økt kraftig i Norge og i utlandet (Anderson et al. 2004; Brogger et al. 2003). Hvorvidt dette skyldes informasjonsbias (Magnus & Jaakkola 1997), eller om økningen har vært reell (Haathela et al. 1990), så er det nå enighet om at forekomsten har flatet noe ut samt sunket i flere høy- inntektsland. Likevel vet man lite om *hvorfor* prevalensen svinger (Detels et al. 2009; Eder et al. 2006). Det flere internasjonale studier imidlertid viser er en gradient, med høyest forekomst av astma i Vest-Europa og lavere i Sør- og Øst-Europa (Asher et al. 1998).

Astma – vet man årsaken?

Det er flere kjente sammenhenger mellom astma og såkalte risikofaktorer. Litteraturen beskriver atopi, genetiske faktorer, demografiske faktorer, fedme, kosthold, utendørs- og innendørs forurensning, røyking, allergener, virale infeksjoner i luftveiene med mer (Detels et al. 2009). Ingen av disse kjente risikofaktorene alene kan forklare hvorfor forekomsten har økt jevnlig i mange år eller hvorfor den er så forskjellig fra land til land. Vellykkede intervensjoner for å bremse den nåværende astmaepidemien, krever kunnskap om *hvorfor* prevalensen endrer seg (Detels et al. 2009). I fagmiljøene er det til dels motstridende meninger om astmatrender og etiologi, og dette reflekterer hvor kompleks sykdommen er (Eder et al. 2006). Trolig er patogenesen² kompleks og involverer både gener og miljøfaktorer, og hvor flere ulike mekanismer jobber sammen (Eder et al. 2006).

Astma og sykdomsutvikling

Astma er en kronisk betennelsessykdom i luftveiene, og det er flere tanker om sykdommens patogenese. Holgate presenterte i 2007 en teori som går ut på at barrieren i luftveiene svekkes på grunn av brudd på koblingene mellom epitelcellene i luftveienes slimhinne. Slimhinnen,

² Sykdomsdannelse

som er dekket av et ytre lag med celler, fungerer som et fysisk hinder mot ytre belastninger som partikler, mikroorganismer og andre fremmedlegemer. Brudd på koblingene fører til en kronisk «sårskade» med avvikende reparasjon. Epitelbarrieren blir mer permeabel³ og allergenene kan lettere passere det fysiske hinderet og vekke en immunrespons (Holgate 2007). De siste år er det observert en økt forekomst av astma og symptomer på respiratoriske plager både hos svømmere (Bernard et al. 2009; Romberg et al. 2010) og ansatte i svømmehaller (Jacobs et al. 2007). Bernard og medarbeidere spekulerer i om desinfeksjons bi-produkter i vannet kan fremme en allergisk reaksjon gjennom å gjøre epitellaget mer permeabelt (Bernard et al. 2009). Tanken er at vi eksponeres for aerosoler fra oppvaskmaskin, dusj og vannkranen, og dette er spesielt uheldig hos små barn hvis bi-produktene akkumulerer når lungene er under utvikling. Endringer i epitelet og dets permeabilitet kan også fremme utviklingen av astma hos allerede sårbare og mottagelige personer (Bernard et al. 2006). En liknende teori ble presentert så tidlig som på 90-tallet av Tatsumi og Fliss (Tatsumi & Fliss 1994).

Vann - helt essensielt

Vann og vannbaserte væsker er helt essensielt for vår overlevelse, og hver og en av oss trenger om lag 2 liter rent vann per dag (Yassi et al. 2001). Vann er også et transportmiddel for både forurensninger av helseskadelige toksiner og patogene mikroorganismer. Mange av de patogene mikroorganismene som finnes i vann kommer fra fæces fra dyr eller mennesker og et adekvat vannsystem er viktig for å hindre spredning av smittsomme sykdommer (Yassi et al. 2001). I naturen er rennende vann til en viss grad selvrensende under forutsetning av at dets kapasitet ikke overskrives eller at det tappes for raskt i den andre enden.

Vann en viktig kilde til essensielle mineraler som fluor og jod. Når man derfor skal behandle vannet slik at det egner seg til mat og drikke, må man benytte en metode som tar bort uønskede og sykdomsfremkallende elementer samtidig som det helsefremmende bevares.

³ Gjennomtrengelig

Hygieniske barrierer

Kvaliteten på drikkevannet vårt ivaretas av drikkevannsforskriften, som krever at vannet ikke skal inneholde noe helseskadelige forurensninger og at vannet skal være helsemessig betryggende (Drikkevannsforskriften 2001). Kravene etterleves i form av grenseverdier for et stort antall vannparametere. For å imøtekomme disse, må råvannet gjennom flere rensesprosesser før det blir til det vi kjenner som renvann fra springen. Alle vannverk med overflatevann som vannkilde må derfor desinfisere vannet sitt. De vanligste desinfeksjonsmetodene i dag er klorering, UV-bestråling eller membranfiltrering (Folkehelseinstituttet 2004, kap. D). På verdensbasis er klorering hyppigst brukt, mens vi i Norge etter hvert benytter mer UV-bestråling, spesielt ved de små vannverkene. Klor brukes mest av store vannverk. Store vannverk med lange ledningsnett bruker også kloramin for å ha resteffekt av desinfeksjonen på ledningsnettet. I følge data fra 2006 fra Vannverksregisteret ble ca. 3 millioner mennesker forsynt med vann som var behandlet med klor (Myrstad et al. 2010). Klorid er i seg selv ikke spesielt helsefremmende, men gevinsten av å klorere er større enn vurdert risiko forbundet med klordesinfeksjon (Yassi et al. 2001).

Desinfeksjon med klorering

Grunnvannet har en naturlig forekomst av klorid, med forholdsvis store regionale forskjeller. Det er eksempelvis høyere forekomst av klorid (Cl^-) langs kysten (Banks et al. 1998). I tillegg blir drikkevannet tilsatt klorforbindelser som en del av den hygieniske barrieren. Klorid fra klorforbindelsene vil i kontakt med vann danne undersyrklorling (HOCl) (Folkehelseinstituttet 2004, kap. D). Mengden HOCl er avhengig av pH i vannet da undersyrklorling er en svak syre som foreligger i både dissosiert form (hypoklorittion) og som udisosiert form (undersyrklorling). Ved $\text{pH} < 6$ vil alt foreligge som undersyrklorling, også kalt fritt klor. Både hypoklorittion og undersyrklorling kan reagere med ammoniakk slik at det dannes kloramin, også kalt bundet klor. Det er først monokloramin som dannes, og ved ugunstig pH og høy klorkonsentrasjon kan det dannes dikloramin og trikloramin. Det er kun ønskelig med monokloramin i drikkevannet, og pH og klorkonsentrasjon reguleres deretter. Ikke alt drikkevann tilsettes ammoniakk, men det vil allikevel være til stede når annet organisk materiale brytes ned. Både fritt og bundet klor kan fremme den epiteliale

Er drikkevannskvaliteten en risikofaktor for selvrapportert astma? En CONOR studie.

permeabiliteten og er vurdert som mulig årsak til økt prevalens av astma blant unge svømmere (Bernard et al. 2009). Tidligere har man diskutert trikloramin som en mulig årsak til astma (Romberg et al. 2010), men trikloramin kan i seg selv ikke være hovedårsaken da dette er en meget flyktig gass som raskt vil løse seg opp i atmosfæren. Selve vannoverflaten inneholder aerosoler med både underklorstyring og monokloramin, og tanken er at dette kan bidra som årsak til astma (Bernard et al. 2003).

Problemstilling og hypotese

I vår eksplorative studien var formålet å undersøke om 1) Er høy kloridkonsentrasjon i drikkevann assosiert med risiko for astma og 2) blir en eventuell sammenheng påvirket av andre vannparametere slik som pH eller organisk materiale målt som fargetall mg/l Pt.

Å undersøke en mulig sammenheng mellom drikkevannskvalitet og astma vil være et bidrag til den nasjonale målsetningen om å få mer kunnskap om den etiologiske betydningen av miljøfaktorer og utvikling av astma.

Metode

Metoden i sin helhet er utførlig beskrevet i vedlagte artikkel «*Is the drinking water quality a risk factor for self-reported asthma? A Cohort of Norway study*». De påfølgende sidene gir en kort oppsummering av hovedpunktene.

Studiedesign

Dette er befolkningsbasert forskning der vi tar sikte på å studere årsaksforhold og forekomst av sykdom ved bruk av kvantitativ metode. Ved å bruke kvantitativ tilnærming, kan vi gjøre enkelte generaliseringer fra utvalget vårt i CONOR til resten av befolkningen i Norge (Johannessen et al. 2010). Bruken av kvantitativ metode er også et naturlig valg da vi ikke er ute etter dybdeforståelse hos hver enkelt deltaker, men er mer opptatt av «breddeinformasjon» (Lund & Haugen 2006).

Studien er designet som en tverrsnittstudie. Dette designet er spesielt godt egnet til å studere prevalensen av en kronisk og langvarig tilstand på et bestemt tidspunkt og sammenhengen mellom sykdom og risikofaktorer (Laake et al. 2007). Studien er eksplorativ fordi problemstillingen ikke er undersøkt tidligere (Befring 2002).

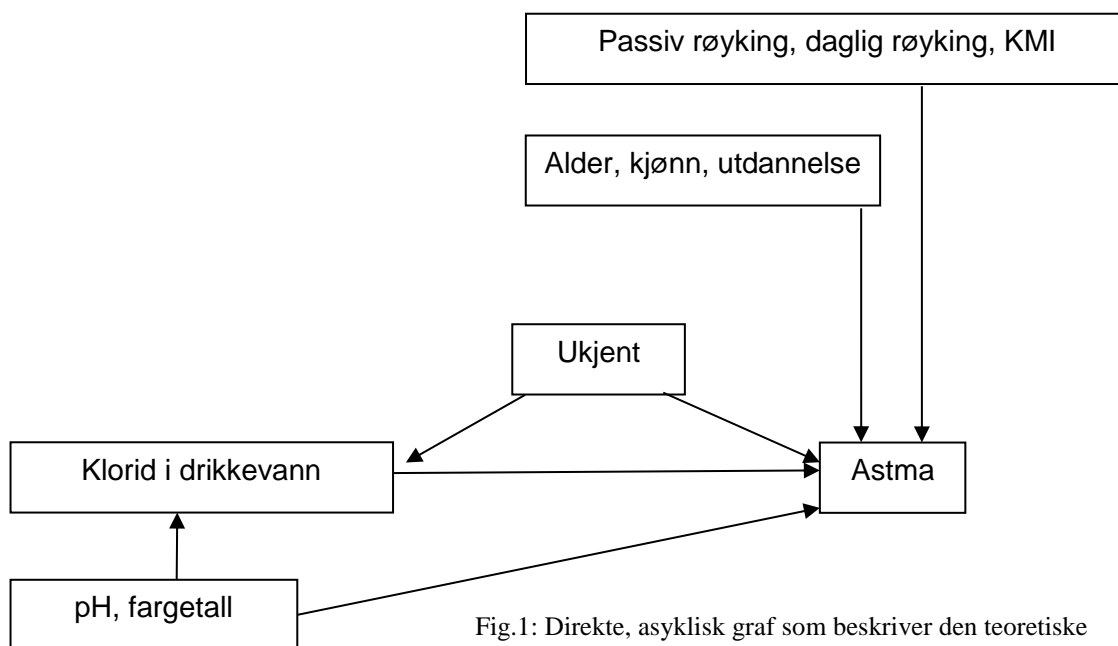
Datakilder

Studiepopulasjonen vår er «Cohort of Norway» (CONOR). CONOR er et resultat av et samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og universitetene i Bergen, Oslo, Tromsø og Trondheim. Denne nasjonale databasen inneholder helsedata fra ti befolkningsbaserte helseundersøkelser fra nærmere 200 000 enkeltindivider gjennomført i tidsrommet 1994-2003 (Aamodt et al. 2010). Deltakerne har svart på omtrent 50 spørsmål knyttet til egen helse, livsstil, risikofaktorer med mer (Naess et al. 2008). Etter å ha ekskludert deltakere med ufullstendige sett av forklaringsvariabler, var det igjen 52 547 deltakere for videre statistiske undersøkelser.

For å kunne studere en mulig sammenheng mellom drikkevannskvalitet og CONOR, må man vite vannkvaliteten for hver enkelt deltaker. Det er tidligere etablert en kobling mellom CONOR og vannverksregisteret i Norge slik at man har vannverksnummeret for hver enkelt deltaker i kohorten. Denne koblingsprosessen er beskrevet i detalj i arbeidet til Dahl og kollegaer (Dahl et al. 2012). Ved å benytte Spormetallprosjektet, et prosjekt som ble gjennomført ved 566 norske vannverk i 1986-1991, kunne vi koble 30 fysikalske-kjemiske parametere (deriblant klor, pH og fargetall) til CONOR ved hjelp av vannverksnummeret. På grunn av manglende data i renvann, ble alle statistiske undersøkelser utført i råvann.

Variabler

Som utfallsvariabel benyttet vi spørsmålet "Har du eller har du hatt astma (Ja/nei)". Eksponeringsvariabelen var klorid (mg/l Cl), og for å undersøke om sammenhengen påvirkes av andre vannparametere inkluderte vi også pH og fargetall (mg/l Pt). Videre benyttet vi ulike variabler for å gjøre sammenlikningen mellom de som er eksponert for bi-produkter og de som ikke er eksponert for bi-produkter så like som mulig. Disse variablene var av både demografiske - og sosioøkonomiske karakter (kjønn, alder, utdanning). Kjente risikofaktorer som kroppsmasseindeks (KMI), passiv røyking og daglig røyking ble vurdert som mulige konfundere og er derfor inkludert i analysen. Den tenkte sammenhengen mellom astma og de ulike variablene er oppsummert i figur 1.



Statistikk

Enkle krysstabeller og korrelasjonsanalyser ble benyttet for å beskrive de ulike variablene i forhold til astma. Da utfallsvariabelen hadde et dikotomt utfall (astma/ikke astma), ble det i henhold til Laake og kollegaer (2007) benyttet logistisk regresjon for å anslå en risiko for å utvikle astma som en funksjon av forklaringsvariablene. Det ble først utført en enkel regresjon for å se den «rå» sammenhengen mellom klorid og astma. Deretter ble det utført multippel logistisk regresjon for å justere effektestimater for de andre forklaringsvariablene ved at eksponerte og ikke-eksponerte blir så like som mulig (Laake et al. 2007), og på den måten også fange opp potensielle konfoundere. For å undersøke om sammenhengen mellom klorid og astma reguleres av pH, stratifiserte vi på pH.

Alle deltakere har gitt et skriftlig samtykke til at helseopplysningene kan bli brukt i forskningsøyemed. Prosjektet ble godkjent av CONORs styringsgruppe og Regional etisk komite. Studien ble utført i henhold til Helsinkideklarasjonen.

Resultater

Resultatene er utførlig beskrevet i vedlagte artikkel «*Is the drinking water quality a risk factor for self-reported asthma? A Cohort of Norway study*», hvor også tabellene er lagt ved. Her vil jeg kun gi en kort oppsummering av hovedpunktene.

Oppsummering av resultatene

Våre resultater viste at astma prevalensen blant CONOR deltagerne var 8 %. Den var noe høyere for kvinner enn for menn. Det var de med lavest utdanning, høy KMI og de som ble utsatt for passiv røyking i barndommen som hadde høyest forekomst av astma.

Analyse av vannparameterne viste en gjennomsnittlig klorkonsentrasjon på 6,1 mg/l Cl. Gjennomsnittets pH var 6,6 og gjennomsnittlig fargetall var 16,5 mg/l Pt. Spearman's korrelasjonskoeffisient mellom klorid i råvann og klorid i rent vann var 0,96, og mellom klorid og pH var den 0,35.

Enkle krysstabeller viste en signifikant sammenheng mellom klorkonsentrasjon i drikkevann og astma. Enkel regresjon viste signifikant lavere odds for astma med stigende klorkonsentrasjon. Justert for alle bakgrunnsvariabler var oddsen for å utvikle astma 14 % lavere for deltakere som konsumerer drikkevann med 8-11.99 mg/l klorid sammenlignet med de som konsumerer drikkevann med mindre enn 3.99 mg/l klorid. Videre var oddsen for å utvikle astma 20 % høyere for de som konsumerer drikkevann med pH<6.5 sammenlignet med de som konsumerer drikkevann med pH>6.5. Sammenhengen mellom klorid og astma ble regulert av nivået på pH.

Diskusjon

Utfyllende diskusjon, samt styrker og svakheter ved studien, er utførlig beskrevet i vedlagte artikkel «*Is the drinking water quality a risk factor for self-reported asthma? A CONOR study*». Her vil jeg kun gi en kort oppsummering av diskusjonen.

Oppsummering av diskusjonen

Våre resultater viste en signifikant sammenheng mellom drikkevannskvalitet og astma der klorid, som et indirekte mål på desinfeksjons bi-produkter, så ut til å ha en beskyttende effekt. Resultatene våre er motsatt av vår hypotese. I tillegg så vi at surt vann var en risikofaktor alene. Hva kan grunnen til dette være? Tidligere studier har vist at mikroorganismer, og spesielt virus og muggsporer er av betydning for utvikling av astma (Edwards et al. 2012; Hageskal et al. 2006). En mulig forklaring på resultatet vårt er at det kreves høyere kloridkonsentrasjon for å desinfisere vannet og dermed gjøre det fritt for mulige patogene mikroorganismer. Blir kloridkonsentrasjonen for høy, kan også konsentrasjonen av bi-produkter bli så høy at det truer luftveislimhinnes permeabilitet. Det eksisterer tvil om klorering er effektivt middel for å uskadeliggjøre adenovirus (WHO; 1993). Denne type respiratoriske virus er tidligere sett i sammenheng med utvikling av astma (Edwards et al. 2012). En norsk studie har påvist muggsporer i rent vann, noe som ikke ivaretas av drikkevannsforskriften. Muggsopp er også assosiert med astma (Edwards et al. 2012). Når pH blir lav, blir vannet korrosivt og dette frigjør metaller som kan skape et gunstig miljø for mikroorganismer. I tillegg vet man at det er bedre effekt av klordesinfeksjonen ved lavere pH, det vil si når mesteparten av desinfeksjons-produktene foreligger som underklorosyring (Folkehelseinstituttet 2004, kap. D).

Det er et nært samspill mellom klor og pH, og det er stor sannsynlighet for at vår observasjon om sammenheng mellom klorid og astma er modifisert av nivået på pH. Dette styrker igjen mistanken om den indirekte effekten disse vannparameterne har og at det er vannets mikrobiologi som er essensiell i vårt forsøk på å bidra til en årsaksforklaring av astma.

Referanser

- Aamodt, G., Sjøgaard, A. J., Næss, Ø., Beckstrøm, A. C. & Samuelsen, S. O. (2010). CONOR-databasen - et lite stykke Norge. *Tidsskriftet for Den norske legeförening*: 2.
- Anderson, H. R., Ruggles, R., Strachan, D. P., Austin, J. B., Burr, M., Jeffs, D., Standing, P., Steriu, A. & Goulding, R. (2004). Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002: questionnaire survey. *BMJ*, 328: 2.
- Asher, M. I., Anderson, H. R., Stewart, A. & Crane, J. (1998). Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *European Respiratory Journal*, 12 (2): 315-335.
- Asher, M. I., Montefort, S., Björkstén, B., Lai, C. K. W., Strachan, D. P., Weiland, S. K. W., Hywel; & Group, I. P. T. S. (2006). Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*, 368: 10.
- Banks, D., Frengstad, B., Midtgård, A. K., Krog, J. R. & Strand, T. (1998). The chemistry of Norwegian groundwaters: I. The distribution of radon, major and minor elements in 1604 crystalline bedrock groundwaters. *The Science of the Total Environment* (222): 71-91.
- Befring, E. (2002). *Forskningsmetode med etikk og statistikk*. Oslo: Det Norske Samlaget. 240 s.
- Bernard, A., Carbonelle, S., Michel, O., Hiquet, S., De Burbure, C., Buchet, J.-P., Hermans, C., Dumont, X. & Doyle, I. (2003). Lung hypermermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools. *Occup Environ Med* (60): 385-394.
- Bernard, A., Carbonelle, S., de Burbure, C., Michel, O. & Marc, N. (2006). Chlorinated Pool Attendance, Atopy, and the Risk of Asthma during Childhood. *Environmental Health Perspectives*, 114 (10): 7.
- Bernard, A., Nickmilder, M., Voisin, C. & Sardella, A. (2009). Impact of Chlorinated Swimming Pool Attendance on the Respiratory Health of Adolescents. *Pediatrics* (124): 9.
- Brogger, J., Bakke, P., Eide, G. E., Johansen, B., Andersen, A. & Gulsvik, A. (2003). Long-term changes in adult asthma prevalence. *Eur Respir J* (21): 468-472.
- Dahl, C., Sjøgaard, A. J., Tell, G. S., Flaten, T. P., Krogh, T. & Aamodt, G. (2012). Is the quality of drinking water a risk factor for self-reported forearm fractures? Cohort of Norway. *Osteoporos Int* (9).
- Detels, R., Beaglehole, R., Lansang, M. A. & Gulliford, M. (red.). (2009). *Oxford Textbook of Public Health*. Fifth Edition utg.
- Drikkevannsforskriften. (2001). *Forskrift om vannforsyning og drikkevann (Drikkevannsforskriften)*.
- Eder, W., Ege, M. J. & von Mutius, E. (2006). The Asthma Epidemic. *The New England Journal of Medicine* (355): 10.
- Edwards, M. R., Bartlett, N. W., Hussell, T., Openshaw, P. & Johnston, S. L. (2012). The microbiology of asthma. *Nature Reviews Microbiology*, 10: 459-471.
- Folkehelseinstituttet. (2004). *Vannforsyningens ABC - et oppslagsverk om drikkevann*. Oslo.
- GINA. (2011). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention* Prevention Global Initiative for Asthma.
- Haathela, T., Lindholm, H., Björkstén, F., Koskenvuo, K. & Laitinen, L. A. (1990). Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ*, 301: 266-268.
- Hageskal, G., Knutsen, A. K., Gaustad, P., de Hoog, G. S. & Skaar, I. (2006). Diversity and significance of mold species in Norwegian drinking water. *Appl Environ Microbiol*, 72 (12): 7586-93.
- Helse- og omsorgsdepartementet. (2008). *Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma og allergisykdommer 2008-2012*. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet. 36 s.
- Holgate, S. T. (2007). Epithelium dysfunction in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 120 (8): 11.

Er drikkevannskvaliteten en risikofaktor for selvrappertert astma? En CONOR studie.

- Jacobs, J. H., Spaan, S., van Rooy, G. B. G. J., Meliefste, C., Zaat, V. A. C., Rooyackers, J. M. & Heederik, D. (2007). Exposure to trichloramine and respiratory symptoms in indoor swimming pool workers. *European Respiratory Journal* (29): 8.
- Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2010). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode*. 4 utg. Oslo: Abstrakt forlag.
- Laake, P., Hjartåker, A., Thelle, D. S. & Veierød, M. B. (2007). *Epidemiologiske og kliniske forskningsmetoder*. 1 utg. Oslo: Gyldendal Akademisk.
- Lund, T. & Haugen, R. (2006). *Forskningsprosessen*. Oslo: Unipub forlag.
- Magnus, P. & Jaakkola, J. J. (1997). Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ* (314): 1795-1799.
- Myrstad, L., Nordheim, C. F. & Einan, B. (2010). Vannrapport 114. Rapport fra Vannverksregisteret - Drikkevannsstatus (data fra 2005 og 2006). Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt.
- Naess, O., Sogaard, A. J., Arnesen, E., Beckstrom, A. C., Bjertness, E., Engeland, A., Hjort, P. F., Holmen, J., Magnus, P., Njolstad, I., et al. (2008). Cohort profile: cohort of Norway (CONOR). *Int J Epidemiol*, 37 (3): 481-5.
- Romberg, K., Tufvesson, E. & Bjermer, L. (2010). Asthma is more prevalent in elite swimming adolescents despite better mental and physical health. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* (22): 10.
- Tatsumi, T. & Fliss, H. (1994). Hypochlorous Acid and Chloramines Increase Endothelial Permeability - Possible Involvement of Cellular Zinc *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 267 (4): 11.
- WHO;. (1993). *Guidelines for Drinking-Water Quality*, 2nd edition. Geneva.
- Yassi, A., Kjellström, T., de Kok, T. & Guidotti, T. L. (2001). *Basic environmental health*. New York: Oxford University Press.

Is the drinking water quality a risk factor for self-reported asthma? A Cohort of Norway study

Lene Rolfsøn^{a,*}, Carl-Fredrik Nordheim^b, Dag Hongve^b, Per Nafstad^c, Geir Aamodt^c

^a *Department of Mathematical Science and Technology, University of Life Sciences, Norway*

^b *Division of Environmental Medicine, Norwegian Institute of Public Health, Norway*

^c *Division of Epidemiology, Norwegian Institute of Public Health, Norway*

Keywords: Asthma, drinking water, chloride, hypochlorous acid, monochloramine, pH, CONOR

*Corresponding author.

E-mail address: lenerolfsoen@gmail.com (Lene Rolfsøn).

Abstract

Background The prevalence of asthma varies worldwide and it is suggested that environmental factors contribute to the onset of the disease. Our aim is to study the association between naturally occurring chloride and other constituents in the drinking water and risk of asthma. Chloride, together with disinfection treatment in raw water, creates hypochlorous acid and hypochlorite, which could potentially contribute to cause asthma.

Methods We used self-reported data from 52 547 participants in Cohort of Norway (CONOR), and physical- and chemical parameters from 566 waterworks in Norway to study association between chloride concentration and self-reported asthma.

Results Odds for developing asthma was 14 % (95 % CI: 7 %-22 %) lower for participants consuming drinking water with 8-11.9 mg/l of chloride compared to participants consuming drinking water with less than 3.99 mg/l chloride. For participants consuming drinking water with pH<6.5, the odds for developing asthma were 20 % (95 % CI: 12 %-27 %) higher compared to participants consuming drinking water with pH>6.5.

Conclusion In this population-based study we found that pH in drinking water is a risk factor and chloride concentration is a protective factor of self-reported asthma among our study population. The association between chloride concentration and asthma is modulated by pH. We speculate if the association is governed by the microbiology of the drinking water.

Introduction

Asthma is a chronic airway disease characterized by airway obstruction and airway hyper-responsiveness [1, 2]. The pathogenesis of the disease is complex, and it is difficult to understand the cellular mechanisms involved and even identify causative agents [2]. The high prevalence all over the world makes asthma a global issue [3]. The disease affects less people in Eastern- and Southern- Europe than in Western-Europe and the world's highest prevalence is observed in the United Kingdom [4, 5]. An association between climate and the prevalence of asthma has been detected with an invert relationship between altitude, annual variations in temperature and relative humidity outdoors [6]. Although the cause of asthma is unknown, there are several known risk factors. Among them are exposure to second hand tobacco smoke [7], microbial substances [2] as well as obesity [8]. The so-called "hygiene hypothesis", stating that reduced exposure to allergens in early life implicates the growing tendency of allergy [9], has also received great attention [10]. Studies have shown association between exposure of trichloramine and prevalence of asthma among swimmers [11].

Selected studies reveal an increase of self-reported asthma among children and adults in Norway over the last 50 years [12, 13]. It now seems to be consensus among several professions that the prevalence of asthma in the western countries has reached a plateau [4, 10, 14]. Can any of the known elements of risk explain this trend? The hygiene hypothesis alone is unlikely to explain the trend [4, 9]. The large variation worldwide in the prevalence of asthma suggests that environmental factors, not restricted to socioeconomic wellbeing alone [15], is a great contributor to the onset of asthma [10, 16].

Chloride (Cl^-) in groundwater, mainly derived from marine salts, has a higher concentration in coastal areas than inland [17]. The amount of naturally occurring chloride might co-react with chloride from the disinfection treatment and together produce the active component hypochlorous acid (HOCl^-). The amount of hypochlorous acid, but also monochloramine, is dependent of the amount of disinfection agent, pH and organic matter measured by color grade. Hypochlorous acid and chloramine are considered to increase the permeability of the epithelial membrane in the airways [18, 19], thereby causing an immune response because of the components' oxidizing potential [20].

Our aim is to (1) examine whether high chloride concentration in drinking water is associated with the risk of asthma among our study population, and (2) examine whether other indicators, such as pH and color grade may influence an association between asthma and chloride concentration in drinking water. This study will contribute to a better understanding of the etiology of asthma and the role of environmental factors.

Material and Methods

Study population

Cohort of Norway (CONOR) , is a collaboration between the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) and the Universities of Bergen, Oslo, Tromsø and Trondheim, and is a national database containing health data from ten epidemiological surveys [21]. During the years 1994-2003, 173 236 individuals participated by filling out a standard questionnaire with approximately 50 common questions on self-reported health, selected diseases, family history of disease, risk factors and lifestyle and sociodemographic factors among others [22]. We excluded subjects not providing information on the variables sex, age, years of education, second hand smoking and daily smoking. We also excluded subjects with more than one answer to the question “do you have or have you ever had asthma”, and those with a BMI > 40, 0 and BMI < 18, 5. Finally, we excluded subjects we were not able to geocode, living in drinking water districts not participating in the Norwegian water quality survey (see below), or with missing information on drinking water parameter in the study. When only including subjects with full data on all the variables of interest, there were 52 547 participants left for statistical analysis.

Norwegian water quality survey

The Norwegian water quality survey was performed by the NIPH in the period 1986-1991. The project assessed physical and chemical water quality parameters at a large number of waterworks in Norway [23]. A total of 566 Norwegian waterworks participated. Counties with many waterworks were reduced to approximately half the number by random selection. For the rest of the country, waterworks were selected to ensure geographic spread and waterworks of various sizes. All the waterworks invited were given a detailed sampling procedure, and the samples collected were sent to NIPH for analysis, 2-4 samples per waterworks within one year. Both raw water and tap water from the respective waterworks were analyzed. The waterworks reported information about water treatment prior to sampling of tap water. A total of 30 physical-chemical parameters , including pH, chloride and color grade, were analyzed and compared with national drinking water standards [24].

Linkage procedure

In order to identify the water quality for each participant in the CONOR database, Dahl and co-workers produced a map where the waterworks were presented as polygons. The various participants were assigned a waterworks dependent on which polygon their addresses were attached to, using geographic information systems. The linkage procedure of CONOR subjects and this map is described elsewhere [25]. From the Norwegian water quality survey, water qualities for 566 waterworks were merged with the participant's respective waterworks using SPSS, giving us the physical-chemical parameters for each participant.

Outcome and exposure variables

The outcome variable was self-reported asthma, based on the question: "Do you have or have you ever had asthma? (Yes/no)." Chloride concentration was retrieved from the Norwegian water quality survey, along with pH and colorgrade. Chloride concentration and colorgrade were categorized into 4 groups: <4 mg/l Cl, 4-8 mg/l Cl, 8-12 mg/l Cl, >12 mg/l Cl, and <5 mg/l Pt, 5-10 mg/l Pt, 10-20 and > 20mg/l Pt, respectively. pH was dichotomized to < 6, 5 and 6,5 and above, on the basis of the chemistry of hypochlorous acid and the Norwegian Drinking Water Regulation [26]. Because of missing data on chloride concentration in tap water, all the analysis was performed in raw water.

Confounders

Several variables are known to have a relationship to the development of asthma [4, 10] and we included these variables as confounders in our study. These background variables included demographic- and socioeconomic characteristics such as sex, age, education and potential risk factors such as second hand smoking while growing up, daily smoking and body mass index (BMI). All the information was collected from the CONOR questionnaire. Age was given as birth year, and categorized as < 1919, 1920-1929, 1930-1939, 1940-1949, 1950-1959, 1960-1969 and 1970 and above. Sex was dichotomized into "male/female" and education was dichotomized into "12 years of education or less/more than 12 years of education". Second hand smoking was classified as "Adults did smoke in home while growing up? (Yes/no)" and daily smoking was classified as "Daily smoking (Yes/no)". BMI was calculated as weight in kilograms divided by square of height in meters, and then classified

into four categories according to WHO criteria [27] and selected studies [8]: 18.5-20, 20-25 (reference), 25-30 and 30-40.

Statistical analysis

To explore the relationship between our categorical variables, chi-square tests were used. Correlation between chloride in raw water and chloride in tap water and correlation between chloride and other continuous water quality factors, such as pH and color grade, were assessed by Spearman's correlation coefficient. We used binary logistic regression to model the prevalence of asthma. In multivariate models we adjusted for effect of age, sex, education, BMI, secondhand smoking, daily smoking, pH and color grade. To investigate a possible effect-modification between the water parameters chloride and pH, we stratified on pH. All the statistical analyses were performed in SPSS 20.

All participants provided written informed consent. The project was approved by the CONOR steering committee and the Regional Committees for Medical Research Ethics. The study was conducted according to the World Medical Association Declaration of Helsinki.

Results

In Table 1 we show the different background variables and their relationship to asthma. Among the 52 547 subjects, 8.2 % (n= 4304) reported to ever had or have asthma. The highest prevalence of asthma was among women, subjects born later than 1970, those with BMI >30, less than 12 years of education and exposed to second hand smoking while growing up. There was no higher prevalence of asthma among the subjects who reported daily smoking.

Table 2 shows the water parameters among those with and without asthma. The chloride concentration in raw water among those who answered yes to the question “Do you have/have you ever had asthma” was 6.09 ± 5.83 mg/ l Cl (mean \pm SD), range 0.35 – 145.00 mg/l Cl. Mean pH was 6.61 ± 0.62 (mean \pm SD) and mean color grade was 16.99 ± 14.15 mg/ l Pt (mean \pm SD).

Spearman’s correlation coefficient between chloride in raw water and tap water was 0.96 (Only 40 out of 544 waterworks (7.4%) reported chloride concentration from tap water). In raw water analysis, Spearman’s correlation coefficient between chloride and pH was 0.35 and between chloride and color grade -0.46. We thereby included pH and color grade in our multivariate regression model.

The results from regression analysis are shown in Table 3. Odds for developing asthma was 14 % lower for participants consuming drinking water with 8-11.99 mg/l chloride compared to reference group who consume drinking water with less than 3.99 mg/ l chloride (95 % CI: 7 %-22 %). When we included pH and colorgrade in our multivariate model, odds of developing asthma was 10 % lower compared to reference group (95 CI: 2 %-8 %). For participants consuming drinking water with pH<6.5, odds for developing asthma was 20 % higher compared to participants consuming drinking water with pH>6.5 (95 % CI: 12 %-27 %).

In table 4 we performed a stratified analysis, splitting the sample into two groups dependent on pH. When only assessing water with pH>6.5, odds of developing asthma was 4 % lower for participants consuming drinking water with 8-11.99 mg/l chloride compared to reference group (95 % CI: -17% -12 %). When only assessing water with pH<6.5, odds of developing

asthma was 23 % higher for participants consuming drinking water with 8-11.99 mg/l chloride compared to reference group (95 % CI: 4%-58 %). None of the results from the analysis investigating effect modification were significant.

Discussion

In this explorative study, we observed higher odds of developing asthma among men and women consuming drinking water with low chloride concentration compared to those consuming drinking water with moderate concentrations. We also observed a protective role of chloride on asthma with a cut-off at 12 mg/l Cl. This was opposite of our main hypothesis, namely an association between odds of developing asthma and increasing chloride concentration in drinking water. When controlling for background variables and possible confounders, the associations are still significant. Further, we found a significant reduced odds of developing asthma when $\text{pH} > 6.5$ compared to $\text{pH} < 6.5$, suggesting that when water becomes more acidic, the odds of developing asthma increases. This is the first study investigating drinking water quality and the prevalence of self-reported asthma. A previous ecological study has examined symptoms of wheezing with water hardness and chlorine content without finding an association [28]

We speculate if our findings are related to the effect of disinfection and reduced burden of microorganisms. One of the known risk factors for asthma, is respiratory virus infections [4]. A review from Edwards and colleagues points out the strong associations between asthma and infection with respiratory pathogens such as adenoviruses [2]. Adenovirus can be present in raw water, but disinfection with chloride is thought to readily neutralize this pathogen, thereby tap water should be free from this virus [29, 30]. According to World Health Organization, adenoviruses are only moderately resistant to chlorine disinfection and the relative infective dose is low. It is also uncertain how persistent this type of virus is in water supplies [31]. Viruses are not included by the Norwegian drinking water regulations, and they can probably stay in an infectious state for longer than the measured indicator bacteria.

Another possible explanation is adeno-associated viruses that are highly resistant to both physical and chemical treatment. They are almost certainly present in water and have in collaboration with adenovirus, been associated with respiratory diseases among children [30]. Other microorganisms, such as mold species, can cause allergy and asthma, and a study from Norway in 2006, indicated that a diversity of mold species is present in tap water [32]. Is it possible that their presences could contribute to asthma among susceptible persons

when exposed to aerosols from taps, showers and toilet cisterns? Hageskal and colleagues found small amounts of mold species, and they suggested that the mold can regrow in water systems, and leak into the system over several years. Micro fungi are also not included in the Norwegian drinking water regulations [26]. Our results suggested that when the amount of active disinfection bi-products such as HOCl^- , measured indirectly by chloride concentration, was large enough – the effect was greater considering its task to neutralize microorganisms who are potential pathogens. At chloride concentration above 12 mg/l Cl the amount of active bi-products could threaten the airway permeability. Too high chloride concentration may also cause corrosive water releasing heavy metals from pipes [29].

In our study there was a relationship between pH and chloride, equal to other studies [33]. Correlation between these two water parameters was strong and positive. What we saw as a protective factor to asthma was probably influenced by the level of pH. When only assessing acidic or alkaline water in table 4, we saw that pH altered the association between chloride concentrations and self-report of asthma. According to NIPH disinfection by chlorine is most optimal when pH is 6.5-8, when mostly hypochlorous acid is present [29]. In our study, the risk of reporting asthma was higher when $\text{pH} < 6.5$, suggesting either that disinfection was less effective considering microorganisms or the risk of asthma was influenced by hypochlorous acid.

According to the theory by Bernard and colleagues, the effect of HOCl^- is thought to occur even at low concentrations [18]. The surface of the water containing aerosols of hypochlorous acid might contribute as a cause of asthma [18]. The acidic water is thus a risk factor because more HOCl^- than OCl^- is formed. Or are our results a product of the microbiology of the water, where pH and chloride are working together? The effect we measured was probably the latter, imagining higher odds with increasing chloride concentration without a cut-off, if the theory of Bernard and colleagues should be transferable to our study. The theory of aerosols containing monochloramine [18] was probably of less importance in our study as controlling for colorgrade alone had little effect on the effect measure of chlorine, and there seemed to be no trend with increasing colorgrade number measured in mg/l Pt.

The acidic drinking water in Norway is not only associated with forearm fracture [25], but also with Type 1 Diabetes [34], suggesting that pH is an important parameter in drinking water in search for disease etiology. According to the Norwegian recommendations to drinking water quality, pH should be between 6.5-9.5 to avoid it to be corrosive [26]. A study by Flaten (1991) revealed that a large amount of the Norwegian population has acidic drinking water [35]), releasing heavy metals from pipes and possibly also giving microorganisms better living conditions [29]. A study by Weidebeg and colleagues in 1991 showed an association between acidic drinking water and heavy metals such as aluminum and manganese, and the more acidic the drinking water becomes, the more heavy metals are released [23]. Knowing this and seeing the influence of pH on the association between chloride and asthma in our study, suggest that both the water parameters are indirect factors in the asthma etiology and in collaboration contribute by altering the microbiology of the water.

There are several strengths and weaknesses in this study. The greatest strength was the size of the study population. The CONOR database is large, with more than 50 000 participants providing a representative sample of Norway. We were able to use standardized questions from a large number of participants including relevant confounders and compare them with drinking water measurements of good quality, all performed by the same laboratory, together reducing the number of random errors and providing us with valuable information.

The first weakness is that we based our analyses on raw water because of missing data on chloride content in tap water. This gave us a slightly lower chloride concentration mean, and thus this could potentially underestimate our results. Correlation analysis between chloride in raw water and tap water suggested that our results in raw water could be transferred to tap water. Further, the effect of chloride was only an indirect measure. We did not have the possibility in our study to measure the actual effect of disinfection bi-products directly. We don't know if our results show the effect from HOCl^- . Also, we were not able to take differences in water quality over time into account or the actual tap water quality for each CONOR participant. Some individual households could for instance have filters or other purification devices.

Another major limitation was the lack of information about water quality in early childhood, which is probably when asthma develops [10]. It is not unlikely that some of the participants have moved to another waterworks area during adolescents or as grownups. We found highest prevalence among subjects born in 1970 or later. From 1970-1983, people tended to move to more decentralized areas in Norway [36]. The same period is of importance in the subject's life considering development of asthma, but the effect of this decentralization in our study was difficult to sort out.

In population studies, an increased risk of asthma is often associated with atopy [10] and we did not have any information about whether the subjects reported an atopy induced asthma or not. Leaving out this possible confounder can be justified as argued in a review from Pearce and colleagues suggesting that the proportion of asthma attributed to atopy is usually less than one half [37]. Further, we chose not to use information about pets and carpet in house, both potential allergens because these factors are weak [4]. It is likely that the exposure during fetal life and early years are important. We only had information about present situation and do not know whether the participants grew up in homes with or without potential allergens like cat or carpet covered floors.

There is a disagreement about whether to use self-reported asthma diagnose or self-reported asthma symptoms. Reporting wheezing or other asthma-like symptoms could both under- and overestimate the prevalence, as asthma is a disease with many symptoms and is dependent of the persons perception of the symptoms. A doctor diagnose is on the other and also dependent of the availability of health care among others. In our study we found an asthma prevalence of 8 %, suggesting that our study population is representative for Norway as a whole [38].

Conclusion

We found that chloride in drinking water was a significant protective factor of asthma among our study population, even when controlling for possible confounders, pH and colorgrade. We also found that low pH increased the risk for developing asthma. There were also strongly significant results when only assessing pH and asthma showing higher odds of reporting asthma when $\text{pH} < 6.5$. Chloride and pH are not causes of asthma themselves, but they are of great importance of the chemical- and microbiological content of the drinking water, probably giving asthma a greater chance to develop. This study showed that both chloride and pH contributed as risk factors, and that more attention should be paid to drinking water parameters in the search for asthma etiology.

Acknowledgements

The authors wish to acknowledge the services of CONOR, the contributing research centers delivering data to CONOR, and all the study participants.

References

1. Hamid, Q., *Pathogenesis of small airways in asthma*. Respiration, 2012. **84**(1): p. 4-11.
2. Edwards, M.R., et al., *The microbiology of asthma*. Nature Reviews Microbiology, 2012. **10**: p. 459-471.
3. GINA, in *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011*, Prevention Global Initiative for Asthma.
4. Detels, R., et al., eds. *Oxford Textbook of Public Health*. Fifth Edition ed. 2009.
5. Asher, M.I., et al., *Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. European Respiratory Journal, 1998. **12**(2): p. 315-335.
6. Weiland, S.K., *Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children*. Occupational and Environmental Medicine, 2004. **61**(7): p. 609-615.
7. Vork, K.L., R.L. Broadwin, and R.J. Blaisdell, *Developing asthma in childhood from exposure to secondhand tobacco smoke: insights from a meta-regression*. Environ Health Perspect, 2007. **115**(10): p. 1394-400.
8. Braback, L., A. Hjern, and F. Rasmussen, *Body mass index, asthma and allergic rhinoconjunctivitis in Swedish conscripts—a national cohort study over three decades*. Respir Med, 2005. **99**(8): p. 1010-4.
9. Patts-Mills, T.A.E., et al., *Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma?* Allergy, 2005. **60**: p. 25-31.
10. Eder, W., M.J. Ege, and E. von Mutius, *The Asthma Epidemic*. The New England Journal of Medicine, 2006(355): p. 10.
11. Romberg, K., E. Tufvesson, and L. Bjermer, *Asthma is more prevalent in elite swimming adolescents despite better mental and physical health*. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports, 2010(22): p. 10.

12. Brogger, J., et al., *Long-term changes in adult asthma prevalence*. Eur Respir J, 2003(21): p. 468-472.
13. Selnes, A., et al., *Diverging prevalence trends of atopic disorders in Norwegian children. Results from three cross-sectional studies*. Allergy, 2005(60): p. 894-899.
14. von Hertzen, L. and T. Haahtela, *Signs of reversing trends in prevalence of asthma*. Allergy, 2005(60): p. 283-292.
15. Stewart, A.W., et al., *The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC)*. International Journal of Epidemiology, 2001(30): p. 173-179.
16. Asher, M.I., et al., *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. Lancet, 2006. **368**: p. 10.
17. Banks, D., et al., *The chemistry of Norwegian groundwaters: I. The distribution of radon, major and minor elements in 1604 crystalline bedrock groundwaters*. The Science of the Total Environment, 1998(222): p. 71-91.
18. Bernard, A., et al., *Lung hypermermeability and asthma prevalence in schoolchildren: unexpected associations with the attendance at indoor chlorinated swimming pools*. Occup Environ Med, 2003(60): p. 385-394.
19. Tatsumi, T. and H. Fliss, *Hypochlorous Acid and Chloramines Increase Endothelial Permeability - Possible Involvement of Cellular Zinc* American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology 1994. **267**(4): p. 11.
20. Bernard, A., et al., *Impact of Chlorinated Swimming Pool Attendance on the Respiratory Health of Adolescents*. Pediatrics, 2009(124): p. 9.
21. Aamodt, G., et al., *CONOR-databasen - et lite stykke Norge*. Tidsskriftet for Den norske legeförening, 2010: p. 2.
22. Naess, O., et al., *Cohort profile: cohort of Norway (CONOR)*. Int J Epidemiol, 2008. **37**(3): p. 481-5.
23. Weideborg, M., D. Hongve, and E. Andruchow, *Trace metals in Norwegian drinking water sources*. Verh. Internat. Verein. Limnol, 1991. **24**: p. 2180-2184.
24. Statens Institutt for folkehelse, *Landsoversikt drikkevannskvalitet. Spormetaller i vann fra norske vannverk*, 1994, Folkehelsa.
25. Dahl, C., et al., *Is the quality of drinking water a risk factor for self-reported forearm fractures? Cohort of Norway*. Osteoporos Int, 2012(9).
26. Drikkevannsforskriften, *Forskrift om vannforsyning og drikkevann (Drikkevannsforskriften)*, 2001.
27. *Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies*. The Lancet, 2004. **363**(9403): p. 157-163.
28. Miyake, Y., *Ecological association of water hardness with prevalence of childhood atopic dermatitis in a Japanese urban area*. Environmental Research, 2004. **94**(1): p. 33-37.
29. Folkehelseinstituttet, *Vannforsyningens ABC - et oppslagsverk om drikkevann*, 2004: Oslo.
30. United States Environmental Protection Agency, *Committee on the challenges of modern society (NATO/CCMS) Drinking Water Microbiology*, 1984.
31. WHO;, *Guidelines for Drinking-Water Quality, 2nd edition*, 1993: Geneva.
32. Hageskal, G., et al., *Diversity and significance of mold species in Norwegian drinking water*. Appl Environ Microbiol, 2006. **72**(12): p. 7586-93.
33. Frengstad, B., D. Banks, and U. Siewers, *The chemistry of Norwegian groundwaters: IV. The pH-dependence of element concentration in crystalline bedrock groundwaters*. The Science of the Total Environment, 2001(227): p. 101-117.
34. Stene, L.C., et al., *Acidic Drinking Water and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes*. Diabetes Care, 2002. **25**(9): p. 1534-1538.
35. Flaten, T.P., *A nation-wide survey of the chemical composition of drinking water in Norway*. Science of The Total Environment, 1991. **102**: p. 35-73.

36. Carling, J., *Innenlandsk flyttemønster 1977-1998: Grå og grønne bølger*. Samfunnsspeilet 1999(6).
37. Pearce, N., J. Pekkanen, and R. Beasley, *How much asthma is really attributable to atopy?* Thorax, 1999(54): p. 268-272.
38. Helse- og omsorgsdepartementet, *Nasjonal strategi for forebygging og behandling av astma- og allergisykdommer 2008-2012*, 2008, Helse- og omsorgsdepartementet: Oslo. p. 36.

List of tables

Table 1 Number of subjects with self-reported asthma by background variables, Cohort of Norway

Background variables		Asthma		Total	p-value
		No (%)	Yes (%)		
Total		48243 (91.8)	4304 (8.2)	52547	< 0.01
Sex	Male	24055 (92.4)	1968 (7.6)	26023	
	Female	24188 (91.2)	2336 (8.8)	26524	
Birth year	< 1919	1621 (91.4)	153 (8.6)	1774	
	1920-1929	5624 (90.4)	596 (9.6)	6220	
	1930-1939	4138 (91.9)	366 (8.1)	4504	
	1940-1949	10078 (92.4)	832 (7.6)	10910	
	1950-1959	11811 (92.7)	930 (7.3)	12741	
	1960-1969	10779 (91.7)	971 (8.3)	11750	
	> 1970	4192 (90.2)	456 (9.8)	4648	< 0.01
BMI	18,5-20	1520 (91.5)	141 (8.5)	1661	
	20-25 (ref)	20629 (92.6)	1640 (7.4)	22269	
	25-30	19788 (92.2)	1678 (7.8)	21466	
	30-40	6306 (88.2)	844 (11.8)	7150	< 0.01
Education	< 12 years	25025 (91.4)	2348 (8.6)	27373	
	> 12 years	23218 (92.2)	1956 (7.8)	25174	0.01
Daily smoking	No	33402 (91.8)	2979 (8.2)	36381	
	Yes	14841 (91.8)	1325 (8.2)	16166	0.973
Second hand smoking	No	15740 (92.2)	1329 (7.8)	17069	
	Yes	32503 (91.6)	2975 (8.4)	35478	0.019

Table 2 Descriptive statistics on exposure variables and their association with asthma

	Mean	Minimum	Maximum	Std. Deviation
--	------	---------	---------	----------------

	Asthma		Asthma		Asthma		Asthma	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Chloride mg/l Cl	6.10	6.09	0.35	0.35	145	145	5.77	5.83
pH	6.64	6.61	4.85	5.25	8.3	8.3	0.59	0.62
Color grade mg/l Pt	16.43	16.99	5.00	5.00	88.5	84.5	13.79	14.15
Total	48243	4304	48243	4304	48243	4304	48243	4304

Table 3 OR (95 % CI) for self-reported asthma, adjusted^{ab}

Exposure variable	OR (95 % CI)	OR (95 % CI) adjusted ^a	OR (95 % CI) adjusted ^{ab}
Chloride mg/l Cl			
< 3.99	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
4.00-7.99	0.96 (0.89-1.04)	0.94 (0.86-1.01)	0.96 (0.89-1.05)
8.00-11.99	0.83 (0.76-0.90)**	0.86 (0.78-0.93)**	0.90 (0.82-0.98)*
> 12.00	1.05 (0.92-1.21)	1.04 (0.90-1.19)	1.20 (1.03-1.41)*
Test for trend	p=0.04	p=0.036	p=0.091
pH			
continuous	0.90 (0.85-0.95)**	0.90 (0.85-0.95)**	0.90 (0.85-0.95)**
> 6.5	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
< 6.5	1.21 (1.14-1.29)**	1.20 (1.12-1.27)**	1.20 (1.12-1.28)**
Test for trend	p<0.001	p<0.001	p<0.001
Colorgrade mg/l Pt			
< 4.99	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
5.00-9.99	0.98 (0.86-1.11)	0.96 (0.82-1.07)	0.97 (0.85-1.11)
10.00-19.99	1.05 (0.98-1.12)	1.01 (0.94-1.08)	0.98 (0.92-1.06)
Test for trend	p=0.195	p=0.806	p=0.610

*p<0.05 **p<0.01

^aadjusted for sex, age, BMI, education, daily smoking, second hand smoking

^badjusted for pH (in chloride - and colorgrade analysis) and colorgrade (in chloride- and pH analysis)

Table 4 Effect-modification of pH on chloride and self-reported asthma in acidic and alkaline water

Chloride mg/l Cl	pH > 6.5*	pH < 6.5*
<3.99	1 (reference)	1 (reference)
4.00-7.99	0.97 (0.84-1.13)	0.99 (0.89-1.10)
8.00-11.99	0.96 (0.83-1.12)	1.23 (0.96-1.58)
>12.00	1.19 (0.99-1.43)	0.27 (0.07-1.12)

*p<0.05 **p<0.01

*adjusted for all background variables