

# Deteksjon av tidlige veggforandringer i halsarterier hos barn og unge med type-1 diabetes.

---

Av Mario Gaarder

Masteroppgave i Helsefag – RAB fag

Det medisinsk-odontologiske fakultet

Universitetet i Bergen

Vår 2010





## Forord

I 2006 fikk jeg muligheten til å gjøre ultralydundersøkelser av halsarterier på barn og ungdom som var inkludert i studien ”arteriosklerose og barnediabetes”, ledet av barnelege og stipendiat Hanna Dis Margeirsdottir. Dette arbeidet pågikk over en to års periode, og i løpet av den tiden fullførte jeg en videreutdanning i angiografi og intervensjon og påbegynte en videreutdanning i ultralyd for radiografer. Kombinasjonen av ultralyd som modalitet og aterosklerose som problemstilling fant jeg svært interessant, og da jeg begynte på masterutanningen i Bergen i 2008, visste jeg at denne oppgaven skulle skrives. Nå er det gjort. Arbeidet med oppgaven, og de øvrige utdanningene har løpt parallelt med full jobb på Ullevål. Jeg våger påstanden at jeg har lært en del om prioritering av tid, grenser for mine nærmeste sin tålmodighet, og det å samarbeide med familie og arbeidsgiver, de siste årene. Jeg har storkost meg underveis, men innrømmer at det er godt å avslutte dette arbeidet nå.

Jeg er utrolig fornøyd med hvordan samarbeidet med min veileder Nils-Einar Kløw, professor og seksjonsoverlege i radiologi ved hjerte- og karradiologisk avdeling på Ullevål, har vært. Hans overblikk, og disseksjon av oppgaven, har vært uvurderlig i arbeidet. Jeg skylder også seksjonsoverlege i radiologi ved samme avdeling Knut-Haakon Stensæth stor takk for faglig hjelp og veiledning. En takk går også til Hanna Dis Margeirsdottir, barnelege og stipendiat ved UiO for tillatelse til å bruke materialet i min oppgave. Jeg skylder også Norsk Radiografforbund stor takk for økonomisk støtte, til frikjøp av tid. Det har også vært avgjørende at Ullevål sykehus har tilrettelagt forholdene for meg slik at jeg har kunnet gjennomføre to videreutdanninger og en mastergrad ved siden av full stilling.

Av dette følger det også at de jeg skylder størst takk, for å ha holdt ut med en tidvis asosial og frustrert samboer og pappa, er min samboer Tanja og våre to jenter Ylva og Ane, som var frekke nok til å bli født midt oppe i alt arbeidet.



# Innhold

<b>1. Innledning</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1 Bakgrunn</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2 Hensikt og hypoteser</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Begrepsavklaringer og presiseringer</b> .....	<b>12</b>
<b>2. Teori</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1 Aterosklerose</b> .....	<b>14</b>
2.1.1 Arterieanatomi.....	14
2.1.1 Utvikling av aterosklerose .....	15
2.1.2 Effekter av aterosklerose .....	17
2.1.3 Dødelighet av aterosklerose .....	18
<b>2.2 Diabetes Mellitus</b> .....	<b>19</b>
2.2.1 Utvikling av type-1 diabetes .....	20
2.2.2 Effekt av diabetes.....	20
2.2.3 Dødelighet av diabetes .....	21
<b>2.3 Aterosklerose hos diabetikere</b> .....	<b>23</b>
2.3.1 Mikrovaskulær aterosklerose .....	23
2.3.2 Makrovaskulær aterosklerose .....	24
<b>2.4 Metoder for påvisning av aterosklerose i halsarteriene</b> .....	<b>26</b>
2.4.1 Ultralyd.....	28
2.4.2 CT .....	31
2.4.3 MR.....	35
2.4.4 Angiografi .....	37
<b>2.5 IMT</b> .....	<b>41</b>
<b>2.6 Elastisitet i halsarterier</b> .....	<b>43</b>
<b>2.6 Forskningsresultater</b> .....	<b>46</b>
<b>3. Metode</b> .....	<b>50</b>
<b>3.1 Design</b> .....	<b>50</b>
<b>3.2 Utvalg</b> .....	<b>50</b>
<b>3.3 Datainnsamling</b> .....	<b>51</b>
3.3.1 Ultralydundersøkelsen .....	52
3.3.2 Blodtrykksmålingen .....	55
3.3.4 Målinger på ultralydbildene.....	56
3.3.5 Variabler .....	57
<b>3.4 Statistikk</b> .....	<b>60</b>
3.4.1 Analyse og statistiske tester.....	60
3.4.2 Validitet.....	61

3.4.2 Reliabilitet.....	62
<b>3.6 Etikk .....</b>	<b>64</b>
<b>4. Resultater .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Demografiske data.....</b>	<b>66</b>
Tabell I Demografiske data for hele utvalget.....	66
Tabell II. Demografiske data for d+ og d- .....	66
<b>4.2 Resultater av statistiske tester.....</b>	<b>67</b>
Tabell III. IMT og elastisitetsberegning, d+ versus d- .....	68
Tabell IV. IMT og elastisitetsberegning for gutter, d+ versus d- .....	68
Tabell V. IMT og elastisitetsberegning for jenter, d+ versus d- .....	69
Tabell VI. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter.....	69
Tabell VII. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter i d- gruppen.....	70
Tabell VIII. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter i d+ gruppen.....	70
Tabell IX. IMT og elastisitetsberegning for d+ versus d- i første alderskvartile.....	71
Tabell X. IMT og elastisitetsberegning for d+ versus d- i siste alderskvartile.....	71
<b>5. Diskusjon .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1 Målemetodene.....</b>	<b>72</b>
5.1.1 Ultralyd.....	72
5.1.2 Blodtrykk og elastisitetsberegninger.....	74
<b>5.2 Utvalg .....</b>	<b>76</b>
<b>5.3 Funns .....</b>	<b>78</b>
5.3.1 Demografiske data .....	78
5.3.2 Resultater av statistiske beregninger .....	78
<b>5.4 Betydningen av negative funn .....</b>	<b>82</b>
<b>5.5 Videre studier .....</b>	<b>83</b>
<b>6. Oppsummering og konklusjon.....</b>	<b>84</b>
<b>7. Referanser .....</b>	<b>85</b>
7.1 litteraturliste.....	85
7.2 Figurliste.....	91
<b>Vedlegg.....</b>	<b>93</b>
<b>Vedlegg I REK godkjenning.....</b>	<b>93</b>
<b>Vedlegg II Infoskriv til deltakere.....</b>	<b>95</b>
<b>Vedlegg III Blodtrykksberegning for øvre alderskvartile.....</b>	<b>98</b>

## Sammendrag

*Tittel.* Deteksjon av tidlige veggforandringer i halsarterier hos barn og unge med type-1 diabetes.

*Bakgrunn og hensikt.* Diabetikere har en dobbelt så høy mortalitetsrate som befolkningen for øvrig, og aterosklerose er hovedårsak til dette. Jeg ville se om jeg kunne skille en gruppe unge diabetikere (d+) fra en kjønns- og aldersmatchet gruppe ikke-diabetikere (d-) med validerte mål på vaskulær helse.

*Material og metode.* Studien var en tverrsnittsstudie. Ikke-invasiv ultralydundersøkelse ble utført på halsarteriene hos 433 subjekter ( $13,6 \pm 2,8$  år), 48,5% var gutter. Det var 313 i d+ ( $13,7 \pm 2,7$  år), 49% var gutter, og 119 i d- ( $13,2 \pm 2,7$  år) 47% var gutter. Data for Intima-Media Tykkelse (IMT) og elastisitet (Carotid Compliance (CC), Carotid Stiffness (CS) og Distensibility Coefficient (DC)) samt blodtrykk ble samlet. Data ble sammenliknet med en to-utvalgs student t-test, signifikansnivå var  $p \leq 0,05$ .

*Resultater.* Gutter i d+ gruppen hadde en tendens til økt IMT versus gutter i d- gruppen ( $0,46 \pm 0,055$  mm versus  $0,45 \pm 0,057$  mm;  $p=0,082$ ). Gutter i d+ gruppen hadde økt IMT versus jenter i d+ gruppen ( $0,46 \pm 0,055$  mm versus  $0,44 \pm 0,051$  mm;  $p=0,002$ ). Gutter i d+ gruppen viste tendenser til nedsatt elastisitet sammenliknet med jentene i d+ gruppen (CS:  $2,97 \pm 0,603$  versus  $1,98 \pm 0,624$ ;  $p=0,083$  og DC:  $0,53 \pm 0,18$  mmHg<sup>-1</sup>x10<sup>2</sup> versus  $0,57 \pm 0,21$  mmHg<sup>-1</sup>x10<sup>2</sup>). Det var ingen liknende funn i d- gruppen.

*Konklusjon.* Gruppene (d+ og d-) skiller seg ved at guttene i d+ viser tegn på at de utvikler aterosklerotiske forandringer i halsarterier tidligere enn utvalget for øvrig.

*Nøkkelord;* aterosklerose, diabetes type-1, IMT, arteria carotis, elastisitet, barn, ungdom

## **Abstract**

*Title.* Detection of early changes in the carotid artery walls in children and adolescents with type-1 diabetes.

*Background and objectives.* Diabetics have twice the mortality rate as non-diabetics, atherosclerosis being the main cause of this. I wanted to see if I could separate a group of young diabetics (d+) from a sex and age matched group of non-diabetics (d-) using validated measures of vascular health.

*Materials and method.* The study was a cross sectional study. Non-invasive ultrasound examination of the carotid arteries were performed in 433 subjects (13,6 ± 2,8 yrs), 48,5% boys, was performed. There were 313 subjects in the d+ group (13,7 ± 2,7 yrs), 49% boys and 119 subjects in the d- group (13,2 ± 2,7 yrs), 47% boys. Intima-Media Thickness (IMT), elasticity parameters (Carotid Compliance (CC), Carotid Stiffness (CS) and Distensibility Coefficient (DC)) and blood pressure were collected. The collected data was compared using a two-sample students t-test, with level of significance  $p \leq 0,05$ .

*Results.* Boys in the d+ group showed a tendency to increased value for IMT compared to boys in the d- group (0,46 ± 0,055 mm versus 0,45 ± 0,045 mm;  $p=0,082$ ). Boys in the d+ group had an increased value for IMT compared to girls in the d+ group (0,46 ± 0,055 mm versus 0,44 ± 0,051 mm;  $p=0,002$ ). Boys in the d+ group also showed tendencies of decreased elasticity compared with girls in the same group (CS: 2,97 ± 0,603 versus 1,98 ± 0,624;  $p=0,083$  and DC: 0,53 ± 0,18 mmHg<sup>-1</sup> × 10<sup>2</sup> versus 0,57 ± 0,21 mmHg<sup>-1</sup> × 10<sup>2</sup> ). No such findings were done in the d- group.

*Conclusion.* The groups (d+ and d-) differ with boys in d+ showing signs of early development of atherosclerosis compared to the rest of the subjects.

*Keywords;* atherosclerosis, diabetes type-1, IMT, carotid artery, elasticity, children, adolescents.



# 1. Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Hvert år får 6- 8000 mennesker i Norge påvist diabetes, av disse er 600 type-1 og 250 av disse er barn under 15 år (Norges Diabetesforbund, 2008). Diabetes er en kjent risikofaktor for hjerte- og karsykdommer og risiko for død eller sykdom som følge av dette er 2 til 4 ganger større hos diabetikere med type-1 diabetes enn friske (Dahl-Jørgensen, Larsen & Hanssen, 2005). God kontroll av diabetessykdommen bremser utviklingen av bivirkninger diabetes fører med seg (Holt & Kumar, 2010).

Aterosklerose påvises ved hjelp av radiologiske modaliteter som ultralyd, MR<sup>1</sup>, CT<sup>2</sup> og kateterangiografi<sup>3</sup> (Laurent et al., 2006; de Vries et al., 2008). Intima-Media Tykkelse (IMT) i a.<sup>4</sup> carotis communis (halsarterien) er et mål på aterosklerose og økt verdi gir en økt risiko for hjerte og karsykdom. Blodårens elastisitet er også en parameter som brukes både i klinikken og i forskning for å si noe om den vaskulære helsen, og sannsynlighet for å utvikle sykdom i blodårene. (Laurent et al., 2006; Touboul et al., 2007; Touboul, Labreuche, Vicaud & Amarenco, 2005; De Groot et al., 2008)

IMT og elastisitet i arteriene kan måles og beregnes ved hjelp av en rekke metoder, og ultralyd er en av de etablerte og anerkjente metodene for fremstilling og måling av IMT. Elastisitet kan beregnes på bakgrunn av grafisk fremstilling av blodårene og et målt blodtrykk. (Reneman, Meinders & Hoeks, 2005; Laurent et al., 2006)

Halspulsåren er greit tilgjengelig for avbildning og måling ved hjelp radiologiske modaliteter (Wallis de Vries et al., 2008). Det er vist i flere studier at veggforandringer i

---

<sup>1</sup> MagnetResonanstomografi

<sup>2</sup> ComputedTomografi

<sup>3</sup> Fremstilling av blodårer med invasiv teknikk.

<sup>4</sup> Forkortelse for arteria

denne arterien er et uttrykk for økt risiko for vaskulære hendelser, som slag og hjerteinfarkt (Eigenbrodt et al., 2007; Touboul et al., 2007).

Det finnes lite data om IMT og elastisitet i halsarterier hos barn og unge med diabetes (Dahl-Jørgensen et al., 2005).

I 2006 startet Hanna Dis Margeirsdottir, barnelege og stipendiat ved Universitetet i Oslo, et prosjekt med tittelen; Aterosklerose og barnediabetes. Prosjektet hennes er en del av prosjektet ”barnediabetes og kvalitet” – en prospektiv, populasjonsbasert, landsdekkende studie for kvalitetsforbedring med benchmarking. (Margeirsdottir et al., 2006)

Margeirsdottir et al. samlet data om en rekke parametere for en gruppe unge diabetikere (8-18 år) og en matchet kontrollgruppe. Tre av parameterne det ble samlet inn data for var IMT og diameter (i systole og i diastole) for halspulsåren, og blodtrykket til studiedeltakerne ble målt og registrert.

I studien til Margeirsdottir har jeg hatt som oppgave å gjøre ultralydundersøkelser av både diabetikere og kontrollgruppen, samt å måle blodtrykk. Denne oppgaven har jeg delt med en kollega. Jeg har fått lov til å bruke dataene jeg har samlet inn som grunnlag for min masteroppgave som omhandler deteksjon av tidligforandringer i halsarterier hos barn og unge med type-1 diabetes. I min studie sammenliknet jeg resultater av ultralydmålinger gjort på diabetikerne og på kontrollene. Kontrollene blir brukt som normalmateriale eller referansemateriale i denne oppgaven, da jeg ikke gjorde noen form for intervensjon eller oppfølging.

## ***1.2 Hensikt og hypoteser***

Hensikten med studien var å kartlegge tidlige tegn på aterosklerose og ulikheter i elastisitet i halsarterier hos barn og unge med diabetes mellitus type-1 og barn og unge uten type-1 diabetes. Kartleggingen skulle gjøres ved hjelp av ultralydmålinger.

Studien skulle vise om man kunne skille en gruppe unge diabetikere fra et alders- og kjønns sammensatt matchet normalmateriale på parameterne IMT og elastisitet. Jeg hadde også til hensikt å diskutere mine resultater i lys av resultater som forelå på området.

I tillegg til å se på om det er forskjell mellom diabetikere og ikke diabetikere ville jeg se om jeg kunne finne noen forskjell på de nevnte parameterne mellom kjønn og for ulike aldersgrupper. Jeg ville sjekke dette både innad i diabetikergruppen, i referansegruppen, og på tvers av de to gruppene.

Jeg skulle undersøke om vi fant plakk i blodårene hos de unge diabetikerne, i tillegg til å måle IMT og blodårens diameter. Etersom aterosklerose begynner med forandringer i intima, vil også de tidlige stadiene av sykdommen, som ikke gir symptomer, være synlig i intima-media komplekset. (Insull, 2009)

Jeg valgte å sette opp følgende hypoteser:

*H0a: Unge diabetikere med diabetes type 1 har ingen økt intima-media tykkelse i forhold til et matchet referansemateriale.*

*H0a: Unge diabetikere med diabetes type 1 har økt intima-media tykkelse i forhold til et matchet referansemateriale.*

*H0b: Unge diabetikere med diabetes type 1 har ikke dårligere elastisitet i arterieveggen enn et matchet referansemateriale.*

*H0b: Unge diabetikere med diabetes type 1 har dårligere elastisitet i arterieveggen enn et matchet referansemateriale.*

### ***1.3 Begrepsavklaringer og presiseringer***

Jeg skulle se på om det var mulig å skille diabetikere fra en matchet kontrollgruppe.

Med det menes det at jeg vil se om det er ulikheter mellom diabetikere og referansematerialet og også om det er ulikheter mellom kjønn og alder i gruppene, og om denne ulikheten er lik i begge grupper.

Matchet referansemateriale er i denne sammenhengen en gruppe bestående av alders og kjønnsmatchet normalmateriale hvis verdier ble benyttet som normalverdier og sammenlikningsgrunnlag for diabetesgruppen.

Ord og begreper jeg har funnet det hensiktsmessig å forklare blir forklart fortløpende i fotnoter.

## 2. Teori

For å prøve hypotesene jeg har satt opp er det viktig å klargjøre hva jeg skal måle, og hvorfor og hvordan jeg gjør det.

I denne delen av oppgaven vil jeg presentere litteratur som er relevant for forståelsen av grunnlaget for studien. Jeg vil gi en oversikt over temaet aterosklerose, med fokus på utvikling av, følger av og dødlighet av aterosklerose. Jeg vil også vise at det er en sammenheng mellom aterosklerose og diabetes. Videre vil jeg si noe om diabetes med fokus på type-1 diabetes, siden det er diabetikere med type-1 diabetes jeg skal vurdere resultater for. Utvikling av aterosklerose henger nøye sammen med IMT og elastisitet i arteriene, som jeg vil vise i teoridelen min.

Jeg vil også presentere ulike metoder for å påvise aterosklerose i halsarterier, begrenset til diagnostiske modaliteter som brukes i utredning av halspulsårer i dag. Modalitetene vurderes med henblikk på mulighet for påvisning av kalk, plakkmorfologi, mulighet til å måle IMT, samt at modalitetens grunnprinsipper presenteres. Dette skal gi forståelse for valg av undersøkelsesmodalitet benyttet i studien.

Teori rundt måleparameterne IMT og elastisitetsberegninger i halsarterier gjennomgås, og avslutningsvis vil jeg i denne delen av oppgaven presentere noen studier som bakgrunnsmateriale for denne oppgaven.

Teoridelen baserer seg på en blanding av nyere studier, oppsummeringsartikler, konsensusdokumenter og lærebøker.

## 2.1 Aterosklerose

### 2.1.1 Arterieanatomi

Blodårene i kroppen består hovedsakelig av tre typer blodårer; arterier, vener og kapillærer.

Arteriene er de blodårene som fører oksygenrikt blod ut til cellene i kroppen, med unntak av lungearteriene som fører oksygenfattig blod fra hjertet ut til lungene.

Vener er blodårer som fører oksygenfattig blod tilbake fra cellene i kroppen og ut til lungene for å bli reoksygenisert.

Kapillærer, eller hårrørsårer er blodårene som forbinder arterier og vener. I disse årene foregår utvekslingen av oksygen og næringsstoffer mellom cellene og blodbanen.

Disse blodårene er bygget opp forskjellig, og det er ulike arbeidsforhold for disse ulike blodåretypene. Det er ulike forutsetninger for sykdomsprosesser i de ulike karsystemene, og ettersom denne oppgaven tar for seg forandringer i halsarterien vil jeg begrense meg til å omtale anatomen i arterieveggen her.

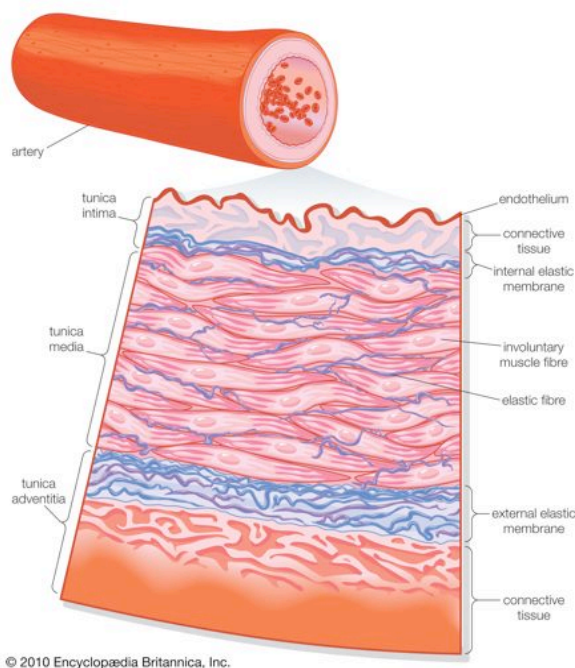


Fig 1. Frisk arterievegg.  
(Britannica, 2010)

Arterier består hovedsakelig av tre lag (Fig 1). Tunica intima (intima) er det innerste laget i åren, og den delen av arterien som er i direkte kontakt med blodet inne i karet. Intima består hovedsakelig av et tynt lag endotelceller og bindevev. Tunica media (media) er midtsjiktet i arterieveggen og består hovedsakelig av glatte muskelceller. Tunica adventitia (adventitia) er det ytre laget av blodåren. Dette består av bindevev. Blodårens egen blodtilførsel og dens nerver befinner seg i dette sjiktet. (Lind, 2009)

### **2.1.1 Utvikling av aterosklerose**

Når jeg i denne oppgaven omtaler aterosklerotiske forandringer bruker jeg benevnelser som lesjoner og plakk. Lesjoner definerer jeg som alle forandringer i åreveggen og plakk er definert i Touboul et al. (2006) sitt arbeide, som sier at et plakk er en fokal struktur i åreveggen som står minst 0,5 millimeter inn i lumen, eller er mer enn 50% tykkere enn omkringliggende intima-media tykkelse. I tillegg defineres tykkelse av intima-media komplekset  $> 1,5$  mm som plakk.

Aterosklerose er en sykdom som angriper blodåreveggen. Sykdommen utvikles over tid, og sykdomsforløpet kan strekke seg over mer enn 50 år, fra prosessen starter til man får symptomer eller kliniske konsekvenser av sykdommen. (Nilson, 2009)

Sykdommen begynner i intima, og utvikler seg med tiden til å påvirke hele arterieveggen. Man vet ikke nok om hva som skjer på molekylært nivå per i dag, men man vet at aterosklerotiske lesjoner blir til ved at fett samler seg, oksideres og at det starter en inflammasjonsprosess i arterieveggen. I de tidlige stadiene kan aterosklerotiske forandringer spontant gå tilbake (type I og II lesjoner), men lesjoner som har kommet til et mer fremskredent stadie (type III) ser ut til å være i kontinuerlig progresjon. (Insull, 2009)

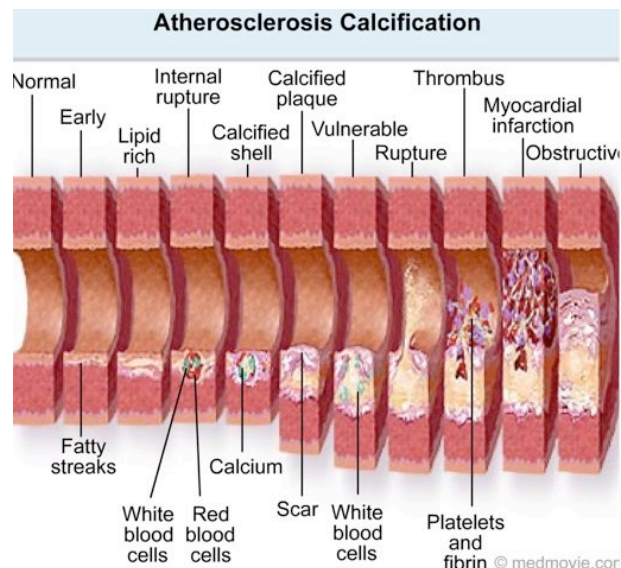


Fig 2. Utvikling av lesjon (AHA, 2010)

American Heart Association (AHA) har klassifisert aterosklerotiske lesjoner i klasser fra I til VI. Fig 2 illustrerer utvikling av en arteriosklerotisk lesjon.

Inflammasjonsprosesser, fettavleiring, fibrose og trombosering er komponenter som inngår i og påvirker utvikling av en lesjon.

Lesjoner i klasse I er intielle lesjoner. Disse er celleansamlinger av makrofager og såkalte foamceller<sup>5</sup>. Type II lesjoner er såkalte fatty streaks, som er flere lag med foamceller og makrofager<sup>6</sup>. I disse lesjonene er det også fettinfiltrerte glatte muskelceller. Når fettet samler seg ekstracellulært i disse områdene blir lesjonen klassifisert som en type III lesjon. Når det blir mer av det ekstracellulære fett, og det i det området lesjonen utvikler seg samles som en kjerne, har lesjonen utviklet seg til et atherom. Atheromer er av AHA klassifisert som en type IV lesjon. Type V lesjoner er delt inn i a, b og c lesjoner avhengig av om det er en type IV lesjon dekket med fibrøst bindevev, kalk i lesjonen eller om fettkjernen er liten eller fraværende. Felles for type V lesjonene er at det er dannet en kappe av bindevev over lesjonen. Lesjoner av klasse VI er klasse V lesjoner som har fått brudd på bindevevshinnen, får en blødning inne i lesjonen eller lesjonen fører til trombedannelse. AHA benevner dem henholdsvis type VIa, VIb og VIc. (Feener & Dzau, 2005)

<sup>5</sup> Celle bestående av makrofag eller glatt muskelcelle og oksidert LDL kolesterol

<sup>6</sup> stor fagocyt/etecelle (hvit blodcelle). Bryter ned dødt vev, bakterier eller andre partikler



Disse prosessene fører til at det utvikles fortykkelse i blodåreveggen av ulik art. Disse aterosklerotiske lesjonene kan bli så store at de hindrer blodstrømmen i blodåren, og fører til ischemi i området blodåren forsyner. Lesjonene kan også rumpere, og forårsake akutt trombosering av blodåren, noe som fører til infarkt i det området blodåren forsyner. (Insull, 2009)

En lesjon betegnes som ustabil når det oppstår nekrotiske forandringer og degenerasjon i plakkets kjerne. Dette gir en økt inflammatorisk aktivitet. Inntregning av kolesterol og kalsium fører til at bindevevskapselen rundt plakket blir tynnere, og denne kan til slutt sprekke. Når et ustabil plakk får en ruptur i kapselen kommer innholdet i plakket i kontakt med blodet. Stoffene i plakket har en effekt på blodplater som gjør at disse klitrer seg sammen, og danner trombemasser. (Nilsson, 2009)

### **2.1.2 Effekter av aterosklerose**

Aterosklerose kan utvikles i arterier hvor som helst i kroppen. Konsekvensene av slike åreforandringer i hjertets kransarterier kan gi ischemisk hjertesykdom som angina pectoris og hjerteinfarkt.

Når forandringene opptrer i blodårer i underekstremiteten er symptomene ofte smerte ved gange på grunn av dårlig blod- og dermed oksygentilførsel til muskulaturen. Dersom dette får utvikle seg videre vil det oppstå nekrose i vevet som får for lite blod, og de konsekvenser det fører med seg.

Dersom sykdommen angriper blodårer på halsen eller i hodet kan pasienten få hjerneinfarkt på grunn av blodpropp, eller symptomer på dårlig blodforsyning til hjernen på grunn av lesjoner som hindrer, men ikke stopper blodtilførselen. (Insull, 2009)

### **2.1.3 Dødelighet av aterosklerose**

Aterosklerose fører til ulike komplikasjoner og symptomer avhengig av hvor i kroppen det oppstår. Dødelighet av aterosklerose henger også sammen med hvilke organ, eller sirkulasjonssystem som blir påvirket av sykdommen.

Tall hentet fra Statistisk sentralbyrå (SSB) viser at i 2007 døde i alt 14610 mennesker i Norge som følge av sykdommer i sirkulasjonssystemet. Det tilsvarte ca 310 personer per 100000. Hovedvekten av disse var i aldersgruppen 65 år og eldre (13405), og i aldersgruppen 45-64 år (1073). (SSB, 2009a)

Dødelighet av hjerte og karsykdommer i 2006-2007 hos menn for aldersgruppene 50-59 år, 60-69 år, 70-79 år og 80 + var henholdsvis 126, 356, 1204 og 5017 per 100000 innbygger Tilsvarende tall og aldersgrupper for kvinner var i samme periode 41, 126, 688, 4490 per 100000 innbygger. (SSB, 2009b)

Den totale dødeligheten i befolkningen var tidsrommet 2006-2007 8,6 promille for menn og 9,2 promille for kvinner, for alle aldersgrupper. (SSB, 2009c)

## ***2.2 Diabetes Mellitus***

I Norge er prevalensen av diabetes mellitus (diabetes) om lag 6-8000 nye tilfeller hvert år. Om lag 10% av de som får diagnosen får påvist diabetes type-1. Nær halvparten av de som får diagnosen type-1 diabetes er under 15 år. (Norges Diabetesforbund, 2008)

Diabetes kan oppstå når som helst i livet, men det er likevel vanligst å få påvist type-1 diabetes i 10-12 års alder og type-2 diabetes i 50-70 års alder. Det er en liten overvekt av gutter som får påvist type-1 diabetes og ingen forskjell i kjønnsfordelingen for de som får påvist type-2 diabetes. (Watkins, 2003)

Diabetes diagnostiseres ved blodprøver. Fastende blodsukker i venøst blod skal være høyere eller lik 6,1 mmol/l, og blodsukker høyere eller likt 10,0 mmol/l 2 timer etter glukosebelastning, for å kunne stille diagnosen. (Watkins, 2003)

Som nevnt er diabetes en tilstand hvor blodsukkernivået er forhøyet. Det er insulinet i kroppen som regulerer blodsukkeret. Kort fortalt gjør insulinet at kroppen kan nyttiggjøre seg blodsukkeret i musklene og annet vev, og det regulerer produksjonen av blodsukker i leveren (Ruderman, Meyers, Chipkin & Tornheim, 2005). Hos de som får diabetes klarer ikke kroppen å gjøre nytte av det insulinet som produseres i betacellene i pankreas, eller så produseres det ikke insulin i disse cellene. Type-1 diabetes kjennetegnes ved at det ikke produseres insulin i betacellene. Type-2 diabetes kjennetegnes ved at det produseres insulin, men kroppen klarer ikke å nyttiggjøre seg dette. (Bjålie et al., 1998)

Type-1 diabetes krever insulin fra diagnose stilles og livet ut. Type-2 diabetes kan reguleres ved kosthold, men pasienten kan bli insulinavhengig senere i forløpet av sykdommen. (Holt & Kumar, 2010; Ruderman et al., 2005)

Arv er en faktor som spiller inn som risikofaktor for begge typer, men det er en klarere sammenheng mellom type-1 diabetes og genetisk disposisjon enn mellom type-2 diabetes og gener. Det vil si at det er flere miljøfaktorer som betyr noe for utvikling av type-2 diabetes en type-1 diabetes. (Holt & Kumar, 2010)

Overvekt, her definert som BMI > 25, disponerer for type-2 diabetes. Høy alder i seg selv kan føre til diabetes, ettersom de insulinproduserende betacellene i pankreas

fungerer dårligere med årene. Dette betyr også at en økt levealder i befolkningen fører til en høyere prevalens av diabetes. (Holt & Kumar, 2010)

Utvalget i denne studien var diabetikere med type-1 diabetes, og derfor begrenser jeg meg til å omtale denne formen for diabetes videre i oppgaven.

### **2.2.1 Utvikling av type-1 diabetes**

Type-1 diabetes ble tidligere kalt insulinavhengig diabetes. Denne formen for diabetes er en autoimmun sykdom. Det vil si at kroppen angriper og ødelegger betacellene i pankreas som produserer og skiller ut insulin (Holt & Kumar, 2010).

Samtidig med at destruksjonen av betaceller øker, faller plasmakonsentrasjon av insulin. Følgelig vil blodsukkernivået stige. Pasienten blir derfor avhengig av insulinbehandling for å kontrollere blodsukkernivået. (Ruderman et al, 2005)

Arvelighet er en faktor som spiller inn i sannsynlighet for å utvikle type-1 diabetes. Det er en 15 ganger større risiko for barn av diabetikere med type-1 diabetes til å utvikle sykdommen enn barn av foreldre uten diabetes. Det er også en rekke gener som disponerer, eller beskytter mot diabetes. Av de som har type-1 diabetes er det om lag 85-90% sannsynlig at minst en av foreldrene har sykdommen. Jeg vil ikke gå nærmere inn på genetik i denne oppgaven. Jeg vil også bare nevne at det ikke er påvist sikre forbindelser mellom miljømessige påvirkninger og utvikling av type-1 diabetes. (Eisenbarth, 2005)

### **2.2.2 Effekt av diabetes**

En effekt av diabetes er at blodsukkernivået varierer. Dersom blodsukkernivået er dårlig regulert vil en diabetiker få symptomer avhengig av om nivået er høyt eller lavt.

Et lavt blodsukkernivå vil gi symptomer som økt hjertefrekvens, svette, blekhet og skjjelving. Dersom blodsukkernivået er lavt over tid kan det oppstå hjerneskode. Lavt blodsukkernivå skyldes overdosering av insulin. (Bjålie, 1998)

Høyt blodsukkernivå over tid vil føre til et lavere blodtrykk, ettersom mer væske skilles ut via nyrene. Videre vil nedbrytning av fett øke, og dermed konsentrasjon av fettsyrer i blodet øke. Fettsyreforbrenningen blir ufullstendig og fører til en produksjon av ketonforbindelser. Noen av disse forbindelsene gir en økt  $H^+$  konsentrasjon i blodet. Ubehandlet kan pasienten gå i koma, og til slutt dø. Høyt blodsukkernivå skyldes manglende tilførsel av insulin. (Bjålie, 1998)

Arteriosklerotisk sykdom er hyppigere hos diabetikere enn hos ikke diabetikere, og teori rundt aterosklerose hos diabetikere blir presentert senere i oppgaven.

Når diabetessykdommen følges nøye opp, og kontrolleres godt kan diabetikerne leve lenger og de opplever statistisk sett færre komplikasjoner som følge av sykdommen sin, enn de diabetikerne som ikke har tett og god kontroll med sin diabetes. (Holt & Kumar, 2010)

### **2.2.3 Dødelighet av diabetes**

Diabetes er en sykdom som fører med seg en rekke komplikasjoner og ubehandlet er diabetes type-1 dødelig. Pasienter som ikke behandles dør i løpet av 2-4 år. (Bjålie et al., 1998)

Komplikasjoner som hjerteinfarkt, blindhet, nyresvikt, slag og amputasjon fører til at diabetikere statistisk sett dør tidligere, og har hyppigere forekomster av negative helseeffekter enn ikke-diabetikere. Den forventede levetiden for pasienter som får diagnosen diabetes er gjennomsnittlig fem til ti år kortere, og diabetikere har en dobbelt så høy mortalitetsrate som befolkningen for øvrig. (Holt & Kumar, 2010)

Tall fra SSB viser at det i 2006-2007 ble rapportert om totalt 824 dødsfall i Norge med diabetes som dødsårsak. Antall døde etter vaskulære komplikasjoner fra diabetessykdommen er altså ikke tatt med i denne statistikken. Tallene for menn og

kvinner var henholdsvis 392 og 432. (SSB, 2009d) Norges diabetikerforbund (2008) oppgir på sine nettsider at antallet diabetikere i Norge var ca 375.000. Når tallene fra diabetikerforbundet ses i sammenheng med tall fra SSB tilsier det en omtrentlig mortalitet på 2,1 promille. Den totale dødeligheten i befolkningen, uansett årsak, var i tidsrommet 2006-2007 8,6 promille for menn og 9,2 promille for kvinner, for alle aldersgrupper. (SSB, 2009c)

## ***2.3 Aterosklerose hos diabetikere***

Diabetikere har en høyere forekomst av aterosklerose enn ikke diabetikere. Diabetes relatert karsykdom deles inn i makrovaskulær og mikrovaskulær aterosklerose.

Makrovaskulær aterosklerose er sykdom som angriper store blodkar, og mikrovaskulær aterosklerose angriper de minste blodkarene. Disse to variantene av arteriosklerotisk sykdom fører til ulike komplikasjoner for pasienten. De vaskulære komplikasjonene er den hyppigste årsaken til invalidisering og tidlig død blant diabetikere. (Donnelly & London, 2009)

Mikrovaskulære komplikasjoner som nyresvikt og blindhet skyldes ofte dårlig regulering av blodsukker. (Holt & Kumar, 2010)

Dilatasjon og relaksasjon av blodårer er styrt av hormoner og det autonome nervesystemet. I tillegg bidrar endotelcellene i blodåren med substanser som påvirker dette (Rask-Madsen, He, King, 2005). Blodtrykk reguleres ved at blodårer utvider seg eller trekker seg sammen. Ved utvidelse vil blodtrykket falle, ettersom volumet blod er uendret, men totalt blodårevolum er økt. Endotelavhengig vasodilatasjon er nedsatt for både type-1 og type-2 diabetikere. Det er også vist at ikke diabetikere eksponert for høyt blodsukker i kortere tid har en nedsatt endotelavhengig vasorelaksasjonsevne. Blodsukkernivå er altså med på, i noe grad, å regulere hvor god elastisk evne blodårene har. (Ruderman et al., 2005)

### **2.3.1 Mikrovaskulær aterosklerose**

Mikrovaskulær aterosklerose påvirker kapillærene, de minste arteriene i kroppen hvor næring fra blodet blir overført til celler og vev. Forandringer i blodårene fører til økt permeabilitet, det vil si at større molekyler slipper gjennom åreveggene. Et eksempel på effekt av økt permeabilitet er proteinuri, eller økt mengde proteiner i urinen.

Forandringer kan også føre til mikroembolier som i sin tur fører til nekrose i vev, eller nerver. Høyt blodsukker er en viktig faktor i utvikling av aterosklerotiske forandringer i kapillærene. Diabetikere med lavt blodsukkernivå har betydelig lavere risiko for

mikrovaskulært relaterte komplikasjoner. Intensiv insulinbehandling hos pasienter med type-1 diabetes har vist en betydelig redusert hyppighet av mikrovaskulære komplikasjoner. Studier har vist at for hvert prosentpoeng man reduserer blodsukker verdien reduseres risiko for mikrovaskulære komplikasjoner med 25-35%. (Donnely & London, 2009)

Komplikasjoner som følge av mikrovaskulær aterosklerose med høy prevalens blant diabetikere er retinopati, nefropati og nevropati. Så å si alle diabetikere med type-1 diabetes vil ha noe grad av retinopati 20 år etter diagnose. Diabetikere har også en 40 ganger høyere risiko for å utvikle blindhet enn befolkningen for øvrig. Nyresvikt, eller nefropati, forekommer 25 ganger oftere hos diabetikere enn hos ikke diabetikere. Nevropati har en prevalens på 50% hos diabetikere, og er den vanligste komplikasjonen av diabetes. (Donnely & London, 2009)

### **2.3.2 Makrovaskulær aterosklerose**

Aterosklerotiske lesjoner er like, med tanke på sammensetning, hos diabetikere og ikke diabetikere, men de opptrer mer spredt i kroppen og utvikler seg raskere hos diabetikere enn ikke diabetikere. Utviklingen av lesjoner starter tidligere, progresjonen er hurtigere, og ruptur av ustabile lesjoner er hyppigere hos de med diabetes. (Donnely & London, 2009)

Makrovaskulær aterosklerose grupperes i sykdom i hjertets kransårer, cerebrovaskulær sykdom og perifer karsykdom.

For pasienter som har kjent kransåresykdom og diabetes er det en dobbelt risiko for nye hendelser, i forhold til tilsvarende pasientgruppe uten diabetes. Det er vist i studier at ved å senke LDL-kolesterol verdien hos diabetikere i denne gruppen med 1 mmol/l senker man også risiko for ytterligere hendelser relatert til hjertets kransårer med 36%. Det er også vist at en reduksjon i blodsukkernivå med 1% poeng reduserer risiko for hjerteinfarkt med 14% for diabetikere generelt. (Donnely & London, 2009)

Diabetikere har ofte andre symptomer på kransåresykdom enn ikke diabetikere. Ofte kan diabetikere ha stum ischemi. Stum ischemi er ischemi i hjertemuskulaturen som



ikke gir ”vondt i brystet”. Pasienter med stum ischemi går ofte lenger med ubehandlet sykdom og prognosen er derfor dårligere, ettersom sykdommen har fått utvikle seg lengre. Hjerterinfarkt står for om lag 35% av dødsfall hos type-1 diabetikere. (Donnely & London, 2009)

Risiko for slag eller blødning i hjernen som følge av cerebrovaskulær aterosklerotisk sykdom er 2 til 4 ganger høyere for diabetikere enn for normalbefolkningen.

Diabetikere har også en 2-3 ganger økt risiko for vaskulær demens. Etter en cerebrovaskulær hendelse har diabetikere en forhøyet risiko for dødelig utgang, eller alvorlige funksjonshemminger. (Donnely & London, 2009)

Perifer karsykdom hos diabetikere er ofte mer perifer og diffus enn hos ikke diabetikere. Dess mer perifer og langstrakt en lesjon er dess vanskeligere er den å behandle, og resultatene er dårligere enn for korte klart avgrensede lesjoner mer sentralt. (Donnely & London, 2009)

## ***2.4 Metoder for påvisning av aterosklerose i halsarteriene***

Forandringer i blodåren kan oppdages på flere måter. Jeg vil omtale metoder som er relevante og hensiktsmessige i diagnostisering og eventuell behandling av aterosklerose i halsarteriene. Jeg har valgt å ikke si noe om påvisning eller behandling av forandringer i åreveggen ved kirurgiske inngrep, da dette ikke har relevans for oppgaven.

Aterosklerotiske lesjoner og plakk er fortykninger av åreveggen. Disse fortykkelsene av åreveggen kan være stabile eller ustabile, og inneholde kalk, og eller fettstoffer. Dette er nærmere omtalt tidligere i oppgaven.

Jeg vil omtale Ultralyd, CT, MR og Angiografi, alle radiologiske modaliteter som hver seg har ulike fordeler og ulemper. Alle metodene er etablerte og i bruk i radiologisk utredning og behandling av aterosklerose i dag. Jeg har valgt å vurdere hver modalitet med henblikk på hovedprinsipper for bildedannelse, modalitetens evne til å detektere kalk, vise plakk morfologi, avgjøre stenosegrad, måle IMT og annen relevant informasjon som for eksempel om metoden krever intervensjon eller bruk av ioniserende stråling etc.

Deteksjon av kalk sier noe om hvor mye kalk det er i blodåreveggen. Kalkavleiringer kan påvirke blodstrømmen (stenose) og gi blodåren nedsatt elastisitet i området hvor det er kalk.

Plakkmorfologi sier noe om risiko for hendelser som følge av plakk. Plakk kan være ustabile eller stabile.

### Different Types of Vulnerable Plaque

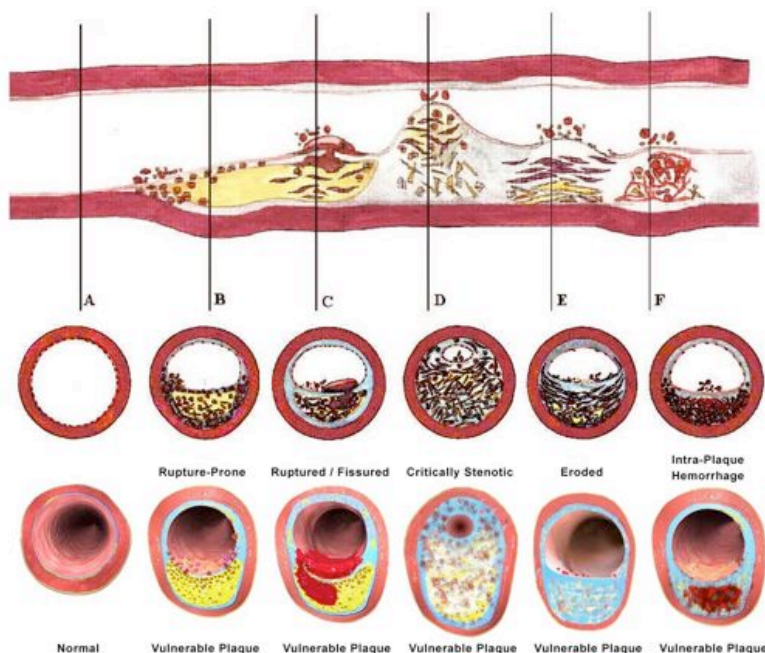


Fig 3. Ulike typer ustabile plakk. (SHAPE, 2010)

Ustabile plakk kjennetegnes ved at de har nekrotiske forandringer som fører til økt inflammatorisk aktivitet, inntrenging av kalk og kolesterol i plakket. Dette øker risiko for vaskulære hendelser. Symptomer kan komme gradvis med økning av stenosegrad, men det er en økt risiko for plutselige hendelser. Dersom et plakk rumperer, frigis trombogent materiale fra plakket og blodpropper dannes lokalt. Dette medfører oftest infarkt i det området som blodåren forsyner. Store trombemasser gir blokkering av større blodårer, og mindre tromber vil forårsake infarkter mer distalt, hvor blodårediameter er mindre.

Stabile plakk har en lavere risiko for vaskulære hendelser. Hvis plakkene vokser, vokser de over tid, og symptomer som oppstår kommer gradvis med økende grad av stenose.

Stenosegrad sier noe om hvor stor prosentvis innsnevringen av lumen diameter er. Høy stenosegrad vil si at blodvolumet som passerer per tidsenhet er mindre, enn om stenosegraden er lav. Høygradige stenoser defineres som 70% diameter reduksjon eller mer, eller 230 cm/s PSV<sup>7</sup> og 100 cm/s EDV<sup>8</sup>. (Gaitini & Soudack, 2005)

<sup>7</sup> Peak Systolic Velocity

<sup>8</sup> End Diastolic Velocity

Ved høygradige stenoser i halsarterien påvirkes blodstrømmen i arterien i hvile og pasienten kan få symptomer på utilstrekkelig oksygenrikt blod til hjernen, avhengig av blodtilførsel via kollateralarterier. Ved moderate til høygradige stenoser vil eventuelle symptomer inntreffe ved belastning. Oftest påvirker stenoser i halsarteriene blodtilførsel i hjernen ved at de forårsaker og avgir embolier. Studier har vist at pasienter med moderate (50%-69%) stenoser og høygradige stenoser har god nytte av behandling ved operasjon eller intervensjon. (Gaitini & Soudack, 2005)

IMT er mål på intima- medietykkelsen, i denne sammenhengen i halspulsåren.

## 2.4.1 Ultralyd

### Basale Prinsipper for modaliteten

Ultralyd er en radiologisk modalitet som bruker lydbølger til å fremstille anatomiske strukturer i kroppen. Medisinsk ultralyd har et frekvensspekter på 1-20 MHz. Pasientene undersøkes ved at operatøren fører et lydhode over huden på pasienten i det aktuelle området. Ultralydapparater er små og mobile, sammenliknet med CT, MR og C-buer<sup>9</sup>.



Fig 4. Ultralydapparat. (ultrasoundshop, 2010)

Et viktig prinsipp for ultralyd er at lydenergien reflekteres i grenseflater mellom ulike vevstyper, eller medier med ulik akustisk impedans. Akustisk impedans er en egenskap til et medium som avhenger av mediets trykkfasthet og lydshastigheten i mediet, og uttrykkes som en z-verdi for mediet. Dess større forskjell i z-verdi dess større andel av innkommende signal vil reflekteres i grenseflaten mellom mediene. (Zagzebski, 1996)

---

<sup>9</sup> Stasjonært røntgenstativ til bl.a angiografiundersøkelser

## **Deteksjon av kalk**

Ultralyd er godt egnet til å påvise kalkavleiringer i arteriene. Kalk gir et kraftig signal tilbake til lydhodet, og fremstiller kalk med høy intensitet i bildet. Ulempen med dette gode signalet er at anatomi som befinner seg bak et område med mye kalk vil ikke kunne fremstilles. Det høye signalet fra overgangen mellom blodåre eller blodet og kalk i blodåreveggen skyldes at en stor andel av signalet blir reflektert, og en relativt liten andel av signalet passerer kalken. Når dette signalet siden reflekteres mot lydhodet, vil det i overgangen mellom kalk og vev igjen reflekteres, denne gang tilbake, vekk fra lydhodet. Dette kan forklares med fysiske prinsipper som gjelder for mekaniske bølger som beveger seg gjennom et medium. I dette tilfellet er det den akustiske impedansen i kalk som skiller seg kraftig fra vevet rundt, noe som medfører at en så stor del av signalet reflekteres at det ikke blir signal nok som fortsetter videre inn i kroppen til å fremstille anatomien. Dersom det er mye kalk i åreveggen vil det være problematisk å få gode bilder. Mye av anatomien og patologien kan da være skjult i akustisk skygge bak kalk.

## **Plakk morfologi**

Ekkosignaler fra plakk kan i noe grad beskrive lesjoner. Ulike gråtoner representerer konsistens i plakket. Mørke felter representerer mykere vev, og lysere representerer vev som er mindre mykt. Dette kan forklares ved mediets tidligere omtalte z-verdi, hvor trykkfasthet og lydshastighet spiller viktige roller.

For beskrivelse av plakk morfologi i ultralyd vil man vanligvis begrense seg til å omtale plakket som høyekkgent eller lavekkgent. Disse betegnelse indikerer henholdsvis et kalkholdig plakk eller et mykere plakk. I mange tilfeller er det vanskelig å si noe om morfologi, på grunn av akustisk skygge fra kalk. Det utvikles standardiserte metoder for grundigere vurdering av signaler fra plakk men resultater fra studier varierer. (Wallis de Vries et al., 2008)

## Vurdere stenosegrad

For å vurdere stenosegrad benytter man hastighetsmålinger av blodstrøm, i tillegg til å måle diameter i stenose og i tilgrensende friskt karområde. Wallis de Vries et al. (2008) refererer tall i sin oversiktsstudie for sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 89% og 84% for ultralyd deteksjon av stenoser fra 70-99% i halsarterier. For stenoser med stenosegrad 50-69% var sensitivitet og spesifisitet betydelig lavere, henholdsvis 91% og 36%.

## Måle IMT

Ultralyd er svært godt egnet til å fremstille og måle tykkelse på intima og media komplekset i blodåreveggen. Intima og media lagene i blodåreveggen er tynne, og det kreves høy oppløslighet i bilde for å kunne skille dem fra annen anatomi. Intima fremstilles som en lys stripe som avgrenses av blodet inne i blodåren og media, når blodåren fremstilles i lengdesnitt. Media fremstilles som en mørk linje som avgrenses av intima og adventitia. For å fremstille intima media komplekset må ultralydstrålen være sentrert midt i karet (Fig 5).



Fig 5. Ultralydbilde av halsarterien, med fremstilling av intima-media komplekset. (eget bilde, 2009)

Oppløslighet i bildet er avhengig av hvilken frekvens på lydbølgene som benyttes. Denne kan reguleres av operatør, og er avhengig av lydhodetype. Ulike lydhoder har

ulike frekvensbånd. Generelt kan man si at høy frekvens gir en kort bølgelengde i et gitt medium, og lav frekvens gir lang bølgelengde, relativt til høy frekvens, i det samme mediet. Bølgelengden avgjør hvor små strukturer man kan fremstille. (Zagzebski, 1996)

I publiserte studier benyttes frekvens på 7 MHz (Saba, Sanfilipo, Montisci & Mallarni, 2010), noe som gir en tilstrekkelig god oppløsning for å fremstille og gjøre målinger på intima og mediakomplekset.

## **Annet**

Ultralyd undersøkelse av halsarterien er ansett å være førstevalget for diagnostikk av halsarterier. Gråskalaundersøkelser fremstiller blodåren og anatomien godt. Man har også mulighet for doppler-målinger<sup>10</sup> av blodstrøm i arterien. Blodstrømsmålinger før og etter en stenose sier noe om graden av stenose. Metoden er ikke-invasiv, det kreves ingen form for kontrastvæske, medikamenter eller intravenøs injeksjon av noe slag for å fremstille halsarteriene. (Mitchel, & Moneta, 2005)

Modaliteten er basert på lydbølger. Teknikken med å fremstille bilder ved hjelp av lydenergi har ingen påvisbare negative konsekvenser for pasienter, og i energispekteret som benyttes i medisinsk diagnostikk er ultralyd ansett som ufarlig. (Zagzebski, 1996)

## **2.4.2 CT**

### **Basale prinsipper for modaliteten**

CT er en røntgenbasert modalitet. Det er montert en detektorkjede og røntgenrør på hver sin side av en slepering. Pasienten ligger på et undersøkelses bord som beveger seg i forhold til røntgenrør og detektorkjede.



Fig 6. CT-maskinen. (Wordpress, 2010)

---

<sup>10</sup> Hastighetsmålinger med ultralyd

Samtidig som pasienten er i bevegelse gjennom strålefeltet sirkulerer detektorkjede og røntgenrør rundt pasienten. Dette gir diagnostisk informasjon som vises som snittbilder av pasienten.

Røntgenstråler vekselvirker med atomer i kroppen. Vekselvirkningen er avhengig av energi på røntgenfotoner og bindingsenergi i atomer i vevet. Der røntgenstråler vekselvirker ofte vil det slippes færre fotoner gjennom pasienten. Fotoner som kommer ut av pasienten treffer en detektor som konverterer energi fra fotoner til gråtoner i et digitalt bilde. Dess flere fotoner som treffer et detektorelement dess kraftigere skiller signalet seg fra elementer hvor ingen eller færre fotoner treffer. Det er vanlig at bildepunkter i utgangspunktet er hvite, og blir gradvis mørkere med økende antall fotoner som treffer detektorelementet. (Charlton & Adler, 2001)

### **Deteksjon av kalk**

CT er en god metode for påvisning av kalk. Wallis de Vries et al. (2008) sier at kalk synes å være det eneste histologiske innhold i et plakk som kan bestemmes ut fra en CT undersøkelse av halsarterier.

Kalk har en høyere tetthet enn bløtvev, og skiller seg derfor fra vevet ellers. Dette betyr da, i følge tidligere presentert teori, at røntgenstråler vekselvirker oftere med kalk enn med bløtvev, og kontrasten i bildet blir større mellom kalk og bløtvev enn mellom to ulike typer bløtvev.

### **Plakkmorfologi**

Det finnes noen små studier ( $n < 10$ ) som har vist at man kan bruke CT til å si noe om plakkets sammensetning. Wallis de Vries et al (2008) refererer tall fra en studie utført av Wintermark et al. (2008) med 8 pasienter, hvor sensitivitet og spesifisitet blir rapportert for henholdsvis ulcerøse plakk (87% og 99%), plakk med blødning (62% og 99%) og plakk med lipidkjerne (76% og 74%). Studien påpeker at det er stor grad av overlapp i tetthet for de nevnte plakktypene, og det begrenser reliabiliteten av funnene.

Wallis de Vries et al. (2008) refererer videre i sin oversiktsartikkel de to største studiene de fant på området ( $n=38$  og  $n=55$  subjekter) utført av henholdsvis Walker et al. (2002)



og Grønholdt et al. (2001), at CT ikke kunne si noe om plakk morfologi for bløte plakk, når undersøkelsen ble sammenliknet med histologiske prøver.

Det er sprikende resultater for egnetheten til CT for å si noe om plakk morfologi. CT er som tidligere nevnt godt egnet til å si om det er kalk eller ikke i et plakk, men det er altså vanskelig å skille de bløte plakkene fra hverandre.

### Vurdere stenosegrad

CT er et godt verktøy for deteksjon og vurdering av stenoser. Studier som sammenlikner CT undersøkelser av halsarterier mot gullstandard (angiografi) har gitt resultater for sensitivitet og spesifisitet på henholdsvis 79-87% og 88-90%. For stenoser som gir en større reduksjon av lumendiameter enn 70% har studier vist at sensitivitet og spesifisitet for stenoser i halsarteriene er 100%. (Wallis de Vries et al., 2008)

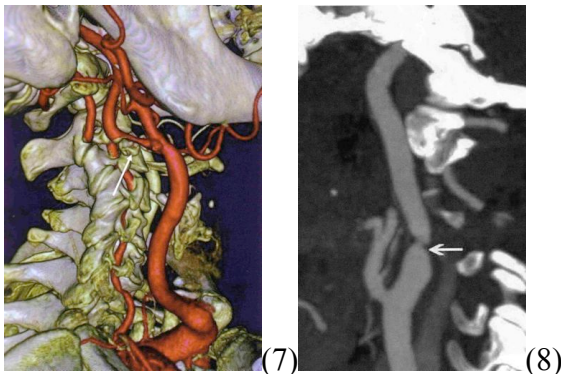


Fig 7 og 8.  
Rekonstruksjonsbilde av stenotisk halsarterie (7) og 2D fremstilling av halsarterie med stenose (8)  
(Donnely & London, 2009)

### Måle IMT

Det lar seg ikke gjøre å skille IMT komplekset fra åreveggen i halspulsåren, og man måler derfor tykkelsen på hele åreveggen. Saba et al. (2010) har vist at det er god korrelasjon mellom disse målene og IMT målene som oppgis i studier basert på ultralydopptak. Det var statistisk signifikant agreement mellom målene gjort med CT teknikk og ultralydteknikk i denne studien.

## **Annet**

CT er en røntgenbasert modalitet, og det betyr at man benytter ioniserende stråling for å fremstille anatomi. Det er kjent at ioniserende stråling i store doser gir pasienten bivirkninger. Stråleskader kan deles i deterministiske<sup>11</sup> og stokastiske effekter. (Henriksen, 1998)

CT opererer i et dosespekter som gjør at jeg ser bort ifra de deterministiske stråleskadene her. De stokastisk effektene, eller tilfeldig inntreffende følgene av at man har blitt bestrålt, er utvikling av ulike typer cancer. Latenstid for cancer etter stråling er så lang at det er vanskelig å si noe om hvilke doser som må til for å gi en negativ effekt, men man opererer etter et føre var prinsipp, og gir pasienter så liten stråledose som mulig. Når man skal undersøke halsarterier er thyroidea en kjertel som vil befinne seg i strålefeltet, og den er følsom for ioniserende stråling. (Henriksen, 1998)

Når en gjør en undersøkelse av blodårene med CT-teknikk, er man avhengig av å injisere kontrastvæske i pasientens blodbane for å få god kvalitet på bildematerialet. Dette gjøres ved at det legges en kanyle i en vene på pasientens arm. Det kobles til en automatisk kontrastpumpe som med et jevnt trykk skyver kontrasten inn i pasientens vene. Kontrasten sirkulerer med blodet og har en tetthet som skiller seg kraftig fra blod, og væsken blir svært tydelig i bildematerialet.

Det er lite sannsynlig at pasienter får alvorlige komplikasjoner av innleggelse av venekanyle i en overarmsvene. Små hendelser som gir mindre ubehag kan oppstå, som for eksempel at en vene sprekker, og pasienten får et hematom, eller at kontrastvæsken injiseres subcutant. Komplikasjoner oppstår som følge av hva som injiseres i pasientens blodbane. Det er to måter komplikasjoner kan oppstå på; én er feil injeksjon, det vil si feil medikament, eller injeksjon av store mengder luft. Den andre måten komplikasjoner kan oppstå på er at pasienten får en reaksjon på det som injiseres.

Kontrastvæsken som benyttes under undersøkelser av blodårer på CT skilles ut via nyrene, og det er kjent at væsken kan ha alvorlige bivirkninger som nyresvikt og gi anafylaktisk sjokk for noen pasienter. (Felleskatalogen, 2010)

---

<sup>11</sup> Effekter som inntreffer hver gang, etter en terskeldose.

## 2.4.3 MR

### Basale prinsipper for modaliteten

MR er en radiologisk modalitet som benytter seg av magnetfelt og radiopulser for å fremstille anatomi. Pasienten legges på et bord, med en rf-coil festet til det anatomiske området man ønsker bilde av. Bordet blir så kjørt inn i et kraftig magnetfelt (Bilde 9).

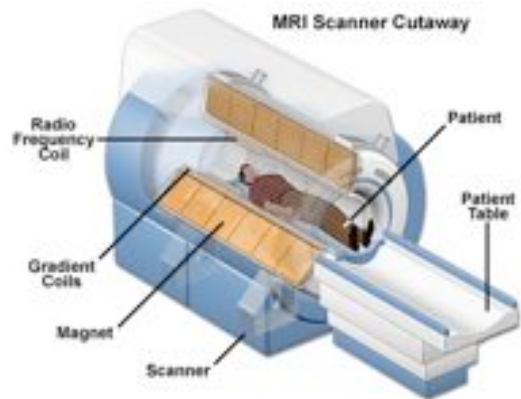


Fig 9. MR-maskinen. (Magnetlab, 2010)

Signaler til bildedannelse oppstår når kroppens hydrogenatomer blir påvirket av magnetfeltet i MR-maskinen. Atomene innretter seg etter magnetfeltet. Radiobølger (Rf) sendes inn i kroppen, via en rf-coil, og tilfører hydrogenatomene energi, og denne energien vipper hydrogenatomene ut av innretningen de hadde i magnetfeltet. Når rf-coilen slutter å sende signal vil atomene avgjøre energien de ble tilført, og innrette seg slik de var før rf-pulsen ble sendt inn. Tiden det tar før hydrogenatomene er tilbake i utgangsposisjon kalles relaksasjonstid. Denne varierer fra vevstype til vevstype, og gir opphav til ulike signalstyrker som presenteres som gråtoner i et digitalt bilde. Eksempelvis vil vannholdig vev og væske bli fremstilt motsatt av fettholdig vev og væske i T1 og T2 vektete bilder. Protontetthet vil også avgjøre om signal er sterkt (lyst i bildet) eller svakt (mørkt i bildet). (Westbrook & Kaut, 1998)

### Deteksjon av kalk

Studier utført av Saam et al. (2005), Puppini et al (2006) og Clarke et al. (2003), referert av Walis de Vries et al. (2008), har vist at MR kan påvise kalk i plakk med en sensitivitet på 76-98% og en spesifisitet på 86-98%.

## Plakkmorfologi

Modaliteten kan i stor grad differensiere plakk. MR rapporteres å ha en sensitivitet på 82-92% og spesifisitet og 74-100% for plakk med blødning. Videre er det rapportert om sensitivitet og spesifisitet for henholdsvis plakk med nekrose i lipidkjernen 84-98% og 65-100%, og rumperte fibrøse plakk 81-100% og 80-90%. (Wallis de Vries et al., 2008)

## Vurdere stenosegrad

MR har en tendens til å overestimere lengde og grad av stenose på grunn av bortfall av signal i områder med turbulens (Fig10). (Donnelly & London, 2009)



Fig 10. Stenose på halsarterie fremstilt med MR. (Donnelly & London, 2009)

## Måle IMT

På samme måte som for CT er det ikke mulig å fremstille IMT med MR modaliteten. Det er gjort studier som ser på samsvar mellom målinger av den totale veggtykkelsen i halspulsåren og IMT-målinger utført med ultralyd, som viser en høy korrelasjon mellom målingene. (Underhill, Kerwin, Hatsukami & Yuan, 2006) og (Harloff et al, 2009) MR er også en modalitet med dårligere oppløslighet enn CT og Ultralyd (Donnelly & London, 2009).

## **Annet**

MR er en modalitet som benytter magnetfelt og varierende retning på magnetfelt for å hente signaler fra kroppen i fremstilling av bilder. Jeg har ikke funnet noe materiale som påviser en sannsynlig sammenheng mellom bruk av MR og skadelige bivirkninger for pasient.

For å diagnostisere halsarterier med MR injiseres det ofte kontrastvæske i en venekanyle i pasientens arm. Prosedyren er i noe grad invasiv, men det er svært få, om noen, alvorlige komplikasjoner knyttet til selve det invasive inngrepet (innleggelse av venekanyle). Eventuelle komplikasjoner oppstår som følge av hva som injiseres i pasientens blodbane. Som for CT er det to måter komplikasjoner kan oppstå på. Enten injiseres feil medikament, eller pasienten får en reaksjon på det som injiseres.

Det er nylig rapportert om alvorlige bivirkninger av MR kontrastmidlet som inneholder gadolinium hos pasienter med nedsatt eller manglende nyrefunksjon. Så mange som 3% av pasientene i denne kategorien har utviklet nefrogen systemisk fibrose etter injeksjon av MR kontrast (Issa et al., 2008, ref i Wallis de Vries et al., 2008)

En relativt stor andel av undersøkelsene av halsarterier er ikke av god nok teknisk kvalitet, på grunn av bevegelsesartefakter. Så mange som 8-28% av undersøkelsene er ikke gode nok på grunn av dette. (Wallis de Vries et al., 2008)

### **2.4.4 Angiografi**

#### **Basale prinsipper for modaliteten**

Angiografi, eller konvensjonell angiografi, er en metode som benytter seg av røntgenstråler for å fremstille blodårer. Avbildning av anatomien foregår ved at pasienten ligger på et undersøkelsesbord og pasienten blir bestrålt fra et røntgenrør på den ene



Fig 11. C-bue/ Angiografi laboratorium (blogspot, 2010)

siden, og strålene mottas av en detektor på den andre siden. Som regel er detektoren montert på øvre arm av c-buen og røntgenrøret på den nedre. Der CT gir snittbilder som kan rekonstrueres i mange plan, gir konvensjonell angiografi en fremstilling av anatomien i to plan. Angiografi er en invasiv metode, det vil si at man punkterer en arterie og fører sterile katetere fra innstikkstedet til det aktuelle målområdet. Kateteret plasseres i den arterien man ønsker å undersøke, så injiserer man kontrast lokalt. Kontrasten blir så avbildet ved hjelp av røntgenstråler. (Kern, 2004)

### **Deteksjon av kalk**

Ettersom modaliteten benytter seg av røntgenstråler, slik som CT modaliteten, vil kalk i noe grad være synlig når man undersøker blodårer med konvensjonell angiografi. Modaliteten presenterer anatomien på en annen måte enn de andre omtalte modalitetene. Alle anatomiske strukturer i strålefeltet blir fremstilt i ett plan, og man avbilder derfor fra minst to vinkler for å kunne si noe om strukturenes innbyrdes plassering. Modaliteten kan detektere kalk, men ettersom det ikke blir gjort dataopptak i mange vinkler er det vanskelig å si noe om de eksakte forholdene i halspulsåren med tanke på kalkmengde. Modaliteten er derfor langt dårligere enn CT til å påvise kalk i et plakk.

### **Plakkmorfologi**

Resultater for sensitivitet og spesifisitet for lesjoner varierer voldsomt. Wallis de Vries et al. (2008) konkluderer i sin oppsummering av det tilgjengelige materialet, med at en vurdering av plakkmorfologi basert på angiografiske undersøkelser ikke kan avgjøre om et plakk er stabilt eller ustabil.

### **Vurdere stenosegrad**

Angiografi er ansett som gullstandard når det gjelder vurdering av stenoser i halsarterier (Fig 12). Andre modaliteter, for eksempel CT, blir i litteraturen vurdert mot angiografisk bestemt stenosegrad når de angir sensitivitet og spesifisitet for modalitetens egenskaper. (Wallis de Vries et al., 2008)



Fig 12. Stenose fremstilt ved kateterangio (NHI, 2010)

### Måle IMT

Angiografi som modalitet er uegnet til å måle IMT. Differensieringen mellom ulike typer bløtvev i bildet ikke god nok. Strukturer som skal fremstilles er små, og har så lik røntgentetthet at de ikke skiller seg fra annen anatomi i et angiobilde (Fig 12-14).

### Annet

Angiografi er den mest invasive metoden for å påvise forandringer i blodåreveggen. Man punkterer en arterie og fører sterile katetere fra innstikkstedet til det aktuelle målområdet.

Fordelen med denne metoden er at dersom det er behov for behandling av et aterosklerotisk område i en arterie kan behandlingen gjøres via kateterteknikk, ofte i samme seanse som utredningen (Fig 13 og 14).

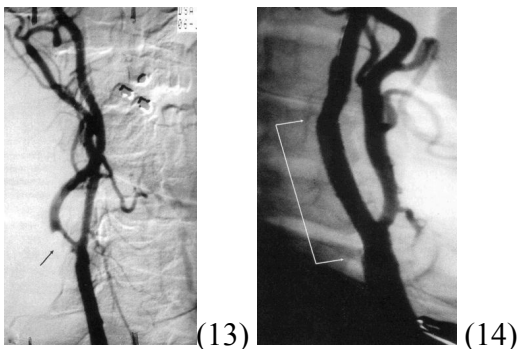


Fig 13 og 14. Angiografisk fremstilling av stenose før (13) og etter (14) implantasjon av stent i stenotisk område. (Donnely & London, 2009)

En annen fordel med prosedyren er at man får målt det lokale blodtrykket i den aktuelle arterien. Kateteret har et innerlumen som til en hver tid er væskefylt, og det er koblet en sensor til denne væskesøylen som måler blodtrykket ved kateterspissen inne i pasienten.

Ulempen med en slik prosedyre er at den er invasiv. Det kreves mengder av kostbart sterilt utstyr, spesialutdannet personale, og sist men ikke minst påføres pasientene en høyere risiko for prosedyrerelaterte komplikasjoner ved denne undersøkelsen enn ved ikke invasive radiologiske undersøkelser. Eksempelvis kan kateter skade blodåren, man kan injisere luft i pasienten eller det kan danne seg trombemasse på utstyret som kan løsne og sette seg fast i arterier som blodpropper. (Kern, 2004)

På grunn av fare for skade på blodåren og fare for å påføre pasienten prosedyrerelatert slag eller hjerneischemi, er denne modaliteten ikke hensiktsmessig eller etisk forsvarlig å bruke som førstevalg til utredning av halsarterier. Modaliteten har heller ikke den nødvendige rommlige oppløsningen, og muligheten for differensiering mellom de ulike vevstypene i blodåreveggen, i bildet for å kunne skille intima, media og adventitia.

Andre mulige prosedyrerelaterte komplikasjoner kan være reaksjon på kontrastvæske eller andre medikamenter som benyttes under undersøkelsen.



## 2.5 IMT

IMT er et mål på en anatomisk struktur som avgrenses av lumen-intima grenseflaten i det ene ytterpunktet og av media-adventitia grenseflaten i det andre ytterpunktet. Normale verdier for IMT hos friske varierer fra 0,4 mm ved fødselen til 0,8 mm ved 80-års alder. Forandringer med så lite som 0,012 mm i løpet av ett år har vist seg å ha klinisk signifikans for subjekter. (De Groot et al., 2008)

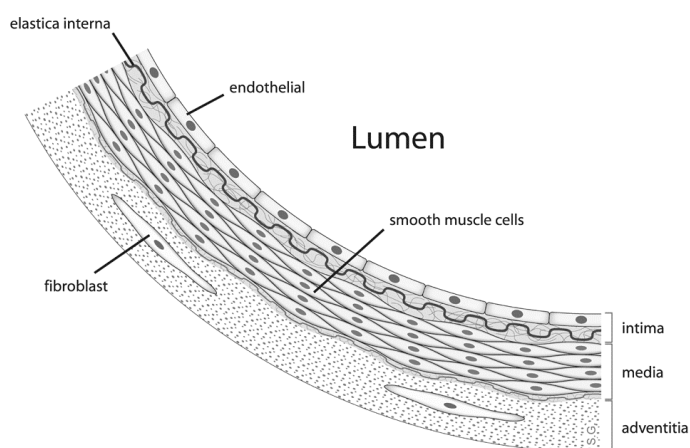


Fig 15. Skjematisk fremstilling av de tre lagene, intima, media og adventitia, i arterieveggen (Wikivisual, 2010 )

IMT målinger blir i dag benyttet klinisk som mål på risiko for aterosklerose, og risiko for fremtidige hendelser som følge av aterosklerose. Målinger blir også brukt i kliniske studier som endepunkt for å vurdere effekt av en intervensjon. En reduksjon av IMT mål etter en intervensjon, sammenliknet med målinger før intervensjonen, viser at det har vært en tilbakegang i utviklingen av aterosklerose hos subjektene. (Polak, 2009)

IMT målinger er i dag et anerkjent og validert surrogatmål på aterosklerose. Økte verdier for IMT henger nøye sammen med en økt sannsynlighet for at subjektet har gjennomgått et slag eller et hjerteinfarkt. Epidemiologiske studier har vist at en økning i IMT mål hos asymptotiske subjekter korrelerer med fremtidige vaskulære hendelser. (Polak, 2009)

Målinger blir foretatt med høyoppløslig B-mode<sup>12</sup> ultralyd i nivå med delingen av halspulsåren. Eric De Groot et al. (2008) begrunner valget av gråskala ultralyd med at modaliteten er non-invasiv, billig å gjennomføre, lett tilgjengelig og det har ingen kjente negative bivirkninger for subjektet. De Groot sier videre at oppløsligheten i bildene er bedre enn for de andre radiologiske modalitetene CT, MR og angiografi.

---

<sup>12</sup> Brightness mode, gråskala modus

## ***2.6 Elastisitet i halsarterier***

Elastisitet er et mål på vaskulær helse. En arterie med nedsatt elastisitet er en tidlig indikator på at den vaskulære helsen er nedsatt. Elastisitet i arteriene er en faktor man ser på når man vurderer utvikling av aterosklerose og aterosklerotiske forandringer i arteriene. Ulike mål på elastisitet blir mye brukt i studiesammenheng og i klinisk vurdering av pasienter. (Laurent et al., 2006; Ianuzzi et al., 2006)

Det finnes ulike metoder for måling av elastisitet i blodårer, men her har jeg valgt å begrense meg til å omtale metoder som er relevante for elastisitetsberegninger på halsarterien. Distensibility Coefficient (DC), Compliance Coefficient (CC) og Carotid Stiffness (CS) er alle paramtere som ofte brukes i kombinasjon med ultralydmodaliteten, og som benyttes som mål på elastisitet i halsarterier. (Reneman et al., 2005; Ianuzzi et al., 2006; Laurent et al., 2006)

En sentral faktor i alle elastisitesmålinger jeg tar for meg er pulstrykk. Pulstrykk er forskjell mellom systolisk og diastolisk blodtrykk. Det er derfor viktig at man får kontroll på så mange faktorer som mulig som kan påvirke blodtrykket til subjektene i en studie. (Laurent et al., 2006)

Laurent et al. (2006) påpeker viktigheten av å måle pulstrykk lokalt. Arteriene blir stivere dess mer perifere de er, og pulstrykket vil øke dess mer perifert det måles. Dette er særlig utslagsgivende for unge subjekter. Elastisitet i blodårene vil bli underestimert ved bruk av perifere pulstrykk.

At arterier har god evne til å lagre volum vil si at det systoliske trykket holdes lavere, enn om arterien ikke har like god evne til å lagre volum. Ved at arteriene perifert er elastiske vil følgelig den perifere motstanden en pulstrykkbølge møter være lavere, enn hvis de ikke er elastiske, når en antar at pulstrykket er uendret. Arterier som har verdier som tilsier at de er mer elastiske vil da også bidra til å holde et lavere blodtrykk. (Reneman et al., 2005)

## Compliance koeffisienten (CC)

CC er en faktor som forteller om arteriens evne til å lagre volum. Det vil si dens evne til å utvide seg med økende blodtrykk. Faktoren er definert som den målte endringen i arteriens volum sett i forhold til pulstrykket (endring i blodtrykk fra diastole til systole). Når man måler endring i volum går man ut ifra at arterien er sirkulær, og man vet at den ikke endrer utstrekning i longitudinell retning. Dette tilsier at man kan benytte endring i blodårens areal for beregningen av CC.

$$CC = \frac{\Delta A}{\Delta P} = \frac{\pi((d + \Delta d)^2 - d^2)}{4\Delta P} \text{ (mm}^2 \text{ / mmHg)} \quad (\text{Reneman et al., 2005})$$

Hvor  $\Delta A$  er endring i areal,  $\Delta P$  er pulstrykk,  $\Delta d$  er endring i diameter fra systole til diastole og  $d$  er diastolediameter i arterien.

En høyere verdi for CC vil tilsi en mer elastisk arterie. Dette kan ses ut fra formelen. For at en arterie skal være mer elastisk enn en annen må den utvide seg mer under samme trykkpåvirkning, enn den andre arterien. Dersom man antar uendret trykk i formelen og øker arealet, vil CC øke. Reneman et al. (2005) hevder at arteriens evne til å lagre volum minker med alder, men at dette først er merkbart fra tredje tiår.

Et problem med beregning av CC er at man må angi lokalt pulstrykk for det området man beregner CC for. Vanskeligheten med å få målt et ikke invasivt blodtrykk i halsarterien har ført til at man bruker blodtrykk målt på armen til subjektet. Dette er kilde til feil da forholdet mellom pulstrykk og endring i areal er lineær i halsarterien, men ikke i muskelarterier som brachialis og radialis, hvor non-invasivt blodtrykk oftest måles. (Reneman et al., 2005)

## Carotid stivhet (CS)

CS er en faktor som bygger på en antakelse om at det er en matematisk sammenheng mellom det relative trykket blodåren utsettes for og stresset på åreveggen. Tallet for CS er et forholdstall mellom blodtrykk og diameterendring i arterien fra diastolisk til systolisk blodtrykk.

$$CS = \frac{\log SBP - \log DBP}{\frac{\Delta d}{d}} \quad (\text{Ianuzzi et al., 2006})$$

Hvor  $\Delta d$  er endring i diameter fra systole til diastole, og  $d$  er diastolisk diameter i arterien.

Verdiene for CS er, som en kan se ut fra formelen, uten benevning ettersom blodtrykk blir log-transformert. Et høyere tall for CS vil indikere en stivere arterie. Ianuzzi et al. (2006) sier at denne metoden å beregne elastisitet på er mindre følsom for endringer i blodtrykk, og skal derfor være mer pålitelig enn andre elastisitetsparametere.

### **Distensibilitets koeffisienten (DC)**

DC er en faktor som forteller om den mekaniske belastningen på arterieveggen. En høyere verdi for DC tilsier at arterien er mer elastisk.

En akseptert og anerkjent formel for utregning av DC, hvor man antar at arterien har et sirkulært tverrsnitt, og at arterien ikke endrer konfigurasjon i lengderetning, går ut fra arteriens diameter i diastole ( $d$ ) og dens diameter endring fra diastolisk til systolisk blodtrykk ( $\Delta d$ ).

$$DC = \frac{\Delta A / A}{\Delta p} \Rightarrow \frac{((d + \Delta d)^2 - d^2)}{d^2} (mmHg^{-1} \times 10^2) \quad (\text{Atabek,, Kortoglu, Pirgon \& Bayakara, 2006})$$

Hvor  $\Delta A$  er endring i areal,  $\Delta P$  er pulstrykk,  $\Delta d$  er endring i diameter fra systole til diastole og  $d$  er diastolediameter i arterien.

Denne utregningsmodellen gir svært små tall, og for håndterbarhet har jeg også multiplisert alle resultater med  $10^2$ , og får en benevnelse som tilsvarer den presentert i Atabek et al (2006) Dette er kun en konvertering, som ikke betyr noe for resultatene.

På samme måte som for beregning av CC er utregningen basert på at man har et lokalt pulstrykk i den aktuelle arterien. Som tidligere nevnt er det forskjell i forholdet mellom pulstrykk og endring i areal for en elastisk arterie, som halsarterien, og en muskelarterie, som arteria brachialis. (Reneman et al, 2005; Laurent et al., 2006)

## 2.6 *Forskningsresultater*

Det finnes svært mange forskningsresultater tilgjengelig som omhandler aterosklerose og diabetes. Sentral teori for min studie er forskning på utvikling av aterosklerose generelt, og hos diabetikere og unge diabetikere spesielt. I forlengelsen av dette er forskning på blodårenes elastisitet i forbindelse med tidlig sykdomsutvikling i blodårene, og metoder for å påvise dette interessant for meg. Ulike metoder for måling av IMT i arterieveggen og bildeopptak er også sentralt i forhold til senere diskusjon rundt den metoden som er brukt i datainnsamlingen.

Dahl-Jørgensen et al. (2005) påviste en svært høy forekomst av fettavleiringer i arterier hos unge voksne. Det ble påvist fettavleiringer i alle aortaene og i 50% av de undersøkte høyre-koronar arteriene hos obduserte ungdommer, som døde av annen årsak enn aterosklerose, i alderen 15-19 år. Denne studien viste at aterosklerose begynner tidlig i livsløpet. Disse funnene, kombinert med studier som viser at diabetikere har en høyere risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer, tyder på at unge diabetikere har en tidligere utviklet aterosklerose enn sine jevnaldrende ikke diabetikere med de samme forutsetningene.

Touboul et al. (2005) viste i en studie, hvor de sammenliknet 510 pasienter med hjerneinfarkt og 510 friske kontroller, at det er en signifikant sammenheng mellom økt IMT og økt risiko for vaskulære hendelser.

Det er ulike metoder for beregning av elastisitet i arteriene. Elastisiteten i åreveggen sier noe om utviklingen av aterosklerose. Laurent et.al (2006) skrev en oversiktsartikkel, for *European Network for non-invasive investigation of large arteries*, som tok for seg ulike metoder for beregning av elastisitet i store arterier. Laurent skriver at dess mer sentral en arterie er, dess mer elastisk er den.

På grunn av pulsølgerrefleksjon i stivere perifere arterier, og denne forsterkningen av pulstrykket i perifere, i forhold til sentrale, arterier vil det være forbundet med større unøyaktighet å benytte pulstrykk fra eksempelvis overarmsarterien, a. brachialis, fremfor aorta eller a. carotis pulstrykk. Den lokale stivheten i karet beregnes som forhold mellom pulstrykk og endring i karetets diameter (Laurent et.al, 2006).

Ianuzzi et. al.(2006) beskrev i en studie om elastisitet i halsarterier hos overvektige barn en metode for å beregne elastisitet. De sammenliknet 100 overvektige barn i alderen 6 til 14 år med 50 ikke overvektige kontroller. Barna ble fortløpende rekruttert via et behandlingsopplegg for overvektige barn. Resultatet fra studien var at overvektige barn hadde i mindre grad elastiske halsarterier enn barn som ikke var medisinsk overvektige. Diametermålingene ble gjort ved hjelp av ultralyd, og man målte diameter 1 cm fra delingen av a.carotis communis. Blodtrykket ble målt med blodtrykksmansjett på barnas overarm.

Atabek et al. (2006) skrev i sin artikkel *Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type 1 diabetes* at unge diabetikere hadde en signifikant høyere IMT-mål i a. carotis commuins ( $0,48 \pm 0,06$  mm) enn en gruppe kontroller uten diabetes ( $0,33 \pm 0,07$  mm) ( $p < 0,001$ ). Målingene ble utført med en ultralydfrekvens på 7,5 MHz. Diabetesgruppen bestod av barn og unge i alderen 9 til 19 ( $14,8 \pm 2,5$ ) år og kontrollene var 10-17 ( $14,1 \pm 1,9$ ) år. Gruppene bestod henholdsvis av 45 og 33 personer. De rapporterte også verdier for CC lik  $0,16 \pm 0,06$  mm<sup>2</sup>mmHg<sup>-1</sup> og DC  $0,78 \pm 0,28$  mmHg<sup>-1</sup> x 10<sup>2</sup> for diabetikerne, og de respektive verdiene for kontrollene var  $0,19 \pm 0,06$  mm<sup>2</sup>mmHg<sup>-1</sup> og  $0,92 \pm 0,33$  mmHg<sup>-1</sup>x10<sup>2</sup>. Denne forskjellen var ikke signifikant. Konklusjonen var at diabetes kan være hovedrisiko for veggfortykkelse og nedsatt elastisitet i a. carotis communis, og at barn og unge med diabetes type-1 viser tidlige tegn til dette.

Pozza et al. (2007) utførte en studie på 150 diabetikere ( $13,9 \pm 2,6$  år) og 58 friske kontroller ( $14,1 \pm 3,1$  år). IMT verdiene ble målt til  $0,463 \pm 0,029$  mm for diabetikerne og  $0,423 \pm 0,011$  mm for kontrollene. Målingene ble utført med en ultralydfrekvens på 11 MHz. Han fant at 37 av diabetikerene hadde for høye IMT mål. Ingen av kontrollene hadde dette. Han sammenliknet sine IMT mål med nylig publiserte referanseverdier for IMT. Konklusjonen deres var at de kunne påvise subklinisk aterosklerose hos diabetikerne. Høye måleverdier for IMT korrelerte med systolisk blodtrykk, insulindose, alder for diagnostisert diabetes og total kolesterolnivå. Det ble benyttet en automatisk målemetode for IMT i denne studien.

Osika et al. (2009) gjorde ultralydmålinger av intima og media tykkelse og total tykkelse av intima-media komplekset i a. radialis<sup>13</sup> og a. dorsalis pedis<sup>14</sup> hos 252 friske barn i alderen 14,5 (± 1) år. 113 gutter og 139 jenter ble undersøkt. Utvalget bestod av skoleklasser fra to skoler i Gøteborg i Sverige. De konkluderte med at det var signifikante forskjeller i både intima og mediatykkelse mellom gutter og jenter. Gutter hadde gjennomsnittlig IMT mål på 0,232 (±0,035) mm og jenter hadde et gjennomsnittlig mål på 0,207 (±0,026)mm (p=0.000) for radialis arterien. Målingene på dorsal arterien viste at gutter hadde gjennomsnittlig IMT mål på 0,222 (±0,041) mm ,og jenter hadde 0,209 (±0,037) mm (p=0,016). Alle målingene ble utført med en ultralydprobe med frekvens på 55 MHz. Det ble oppgitt en variasjonskoeffisient for IMT målingene på 4% og 6% for henholdsvis radialis arterien og dorsal arterien.

Järvisalo et al. (2004) gjorde ultralydmålinger av halsarterier på 45 barn, 11 ± 2 år, med diabetes type-1 og 30 barn, 11 ± 2 år, uten diabetes. Det var 30 gutter og 15 jenter i diabetes gruppen, og 18 gutter og 12 jenter i kontrollgruppen. Gjennomsnittsverdi for IMT hos diabetikergruppen var 0,47 ± 0,03 mm og 0,42 ± 0,03 mm for kontrollgruppen (p=0,001). Målingene ble gjort med en lineær ultralydprobe med frekvens på 13 MHz. Järvisalo et al. (2004) konkluderer med at målingene av høye IMT verdier for diabetikerne indikerer en høyere risiko for utvikling av aterosklerose.

Wiegman et al. (2004) publisere resultater fra IMT målinger utført på barn med forhøyet risiko for hjerte og karsykdom, og en gruppe barn uten forhøyet risiko. Begge gruppene bestod av barn mellom 8 og 18 år. Barna med økt risiko hadde en signifikant høyere måleverdi for IMT enn barna som ikke hadde forhøyet risiko. Måleverdiene for gruppene var henholdsvis 0,494 ± 0,051 og 0,472 ± 0,049. De fant også at alder og mannlig kjønn hadde sterk sammenheng med økt verdi for IMT. Målingene ble gjort med en ultralydprobe med frekvens på 10 MHz.

Sass et al. (1998) viser at IMT målinger på halsarterien utført med en 7,5 MHz ultralydprobe ikke viser noen signifikant forskjell mellom kjønn før fylte 18 år. Etter 18 år øker IMT for menn, og forblir høyere enn for kvinner. Studien inkluderer 369 friske subjekter av begge kjønn. Materialet er delt inn i aldersgrupper . Aldersspenn for barn

---

<sup>13</sup> Håndleddsarterie

<sup>14</sup> Fotryggsarterie



og unge voksne var 10-24 år og for voksne 35-53 år. Sass et al. oppgir 5 og 95 percentilen for aldersklasser. I aldersgruppen 10-18 år var resultatene henholdsvis 0,43 mm og 0,57 mm for gutter, og 0,44 mm og 0,52 mm for jenter.

## **3. Metode**

### ***3.1 Design***

Studien er designet slik at den skal kunne gi svar på hypotesene jeg har satt opp under avsnitt 1.2, ved hjelp av det innsamlede datamaterialet.

Det ble ikke gjort noen form for intervensjon og det var heller ikke planlagt oppfølging av studiedeltakerene i min studie, og jeg gjorde dataopptak for hver studiedeltaker én gang. Det ble rekruttert to grupper. Én med diabetikere og én med friske subjekter. Gruppen med friske subjekter ble brukt som et referansemateriale/normalverdier som jeg sammenliknet verdiene fra diabetikergruppen med. Resultatene av studiet skulle vise et bilde av hvordan tilstanden til diabetikere med type-1 diabetes var, sett i forhold til et normalmateriale, med tanke på tidlige tegn til aterosklerotiske forandringer i halsarteriene. Studien var designet som en kvantitativ tverrsnittsstudie som sammenlikner to grupper for å avdekke om det er noen forskjeller mellom diabetikerne og normalmaterialet, på et gitt tidspunkt når det ikke er gjort noen form for intervensjon eller randomisering i noen av gruppene.

### ***3.2 Utvalg***

Utvalget er alle inkluderte studiedeltakere i studien *aterosklerose og barnediabetes*, som ledes av Hanna Dis Margeirsdottir et al. (2006). Utvalget er bestått av totalt 433 subjekter, av disse er 314 diabetikere (d+) med type-1 diabetes og 119 deltakere utgjør normalmaterialet (d-).

Alle barn med kjent diabetes type-1 i helse sør og helse øst, untatt Agder fylkene, i alderen 8-18 år ble via brev forespurt om å delta i studien. Deltakerne ble oppfordret til å verve en frisk venn, av samme kjønn, til å delta som kontroll i studien.

Kontrollgruppen til Margeirsdottir et al. (2006) utgjør normalmaterialet i min studie.

Normalmaterialet er så likt diabetiker gruppen som mulig, med tanke på alders- og kjønns sammensetning. Ved at studiedeltakerne vervet en venn er det også tenkt at subjektene er så like som mulig med tanke på eksponering for miljøfaktorer og påvirkning på grunn av leveste. Dette ble gjort for at materialet i minst mulig grad skulle påvirkes av ulike confoundere i de ulike gruppene.

Den geografiske begrensningen av utvalget ble gjort med tanke på at subjektene skulle undersøkes i Oslo, og at de skulle følges opp i studien til Margeirsdottir et al.. Det vil være en betydelig byrde både økonomisk og tidsmessig både for subjektene med foreldre og for studieledelsen, dersom man skal organisere transport fra hele landet til Oslo, og den geografiske begrensningen av utvalget ble definert. Det er antatt at utvalget representerer populasjonen på en god måte.

For å fange opp eventuelle forskjeller mellom gruppene så tidlig som mulig ble aldersgruppen 8-18 år valgt. Aterosklerose er en sykdomsprosess som utvikles over lang tid, og tanken var at dersom man oppdaget tidlige tegn på aterosklerose allerede i denne aldersgruppen kan det ha betydning for behandling og utvikling av fremtidig aterosklerose og komplikasjoner. Utvalget følges opp av Margeirsdottir et al., for å se på utvikling over tid, for en rekke variabler. I mitt materiale er det kun denne ene datainnsamlingen som danner grunnlag for resultatene.

Det var bare diabetikere med type-1 diabetes som ble inkludert. Diabetikere med type-2 diabetes ble ekskludert både fra diabetesgruppen og normalmaterialet. Dette fordi diabetes type-1 arter seg annerledes enn diabetes type-2, og resultatene ville ikke i like stor grad ha relevans for verken den ene eller den andre gruppen uten dette eksklusjonskriteriet.

### ***3.3 Datainnsamling***

All datainnsamling har foregått ved radiologisk avdeling på Ullevål sykehus. Studiedeltakere har blitt inkludert over en periode på to år, og datainnsamlingen har pågått fortløpende. Hver deltaker har vært i avdelingen én gang, og det har vært gjort ett dataoptak for hver studiedeltaker.

Alle målinger og dataopptak ble foretatt under like omstendigheter med likt utstyr for alle deltakerne. Bildeopptakene ble gjort i rolige omgivelser i et ultralydlaboratorium med normal innetemperatur. Alle studiedeltakerne hadde et normalt aktivitetsnivå i timene før undersøkelsen og hadde avstått fra å drikke koffeinholdig drikke i timene før undersøkelsen. Subjektene hadde puls og blodtrykk som for dem var normalt. All datainnsamling foregikk på formiddagen.

### **3.3.1 Ultralydundersøkelsen**

Apparatet som ble brukt ved alle undersøkelsene var et Siemens Acuson Sequoia C512 (California), og alle bilder ble tatt med en frekvensinnstilling på lydhodet på 14 MHz. Alle opptak ble gjort med det samme lineære lydhodet. Lineære lydholder gir den beste fremstillingen av overflatiske arterier på ultralyd (Touboul, 2006). Filterinnstillinger som reduserer støynivå i bildet, og fremhever kontrastforskjeller, ble standardisert og benyttet på alle subjektene. Gain kontroll ble subjektivt justert av sonografene<sup>15</sup>, med henblikk på tydelig fremstilling av intima-media komplekset.

#### **Gjennomføring**

Henviing til undersøkelsen ble sendt til meg, fra dr H. D. Margeirsdottir, ettersom pasientene også var deltakere i hennes studie. Informasjon ble registrert i sykehusets pasientregister og en arbeidsliste ble laget og sendt til ultralydmodaliteten.

Alle undersøkelser ble gjennomført på formiddagen, og alle de som ble undersøkt var fastende og hadde ikke inntatt koffein, nikotin eller alkohol før undersøkelsen, da dette påvirker arteriene og blodtrykket (Rudermann, 2005). Det ble gjennomført 2-6 undersøkelser per formiddag det var inklusjon.

Subjektene ble tatt inn til undersøkelse i et ultralydlaboratorium på sykehuset, hvor de og eventuelle foresatte fikk informasjon om undersøkelsen. Alle ble påsatt EKG-

---

<sup>15</sup> ikke-lege som utfører ultralydundersøkelse, her radiografer.

elektroder for å dokumentere i bildet om arterien var avbildet i systole eller diastole (Fig 16).

Alle fikk undersøkt sine halspulsårer på begge sider, og undersøkelsene ble gjennomført med subjektene i ryngleie på en undersøkelsesbenk. Sonografen satt på subjektets høyre side, og undersøkte først subjektets venstre halspulsåre og deretter den høyre. Bildene ble fortløpende merket med tekst for å vise om det var høyre eller venstre side, om bildet var tatt med tanke på IMT måling eller om bildet var tatt med tanke på diametermål. Da ble det også annotert om bildet var tatt i systole eller i diastole. Alle bilder som var grunnlag for IMT målinger var tatt i diastole. Det ble i alt tatt 14 bilder av hver pasient. Tre bilder for IMT mål på hver side, og fire bilder for diametermål på hver side. Alle bilder som ble lagret var av halspulsåren i lengdesnitt. Sonografene gjennomførte også et orienteringsscann over halspulsåren i tverrsnitt for å få en oversikt over nivå for delingen av pulsåren, samt om det var plakk i noen av årene. Undersøkelsene ble lagret på modaliteten, og i sykehusets digitale bildearkiv (PACS). Målinger ble utført på modaliteten av en erfaren radiolog på et senere tidspunkt.

### Bildekriterier



Fig16. Ultralydbilde av halsarterie, grunnlag for IMT-målinger. (eget bilde, 2010)

Alle bilder skulle være i lengdesnitt av halspulsåren, og øvre anatomiske begrensning var delingen av halspulsåren. Kaudale<sup>16</sup> 3 cm for delingen av halspulsåren skulle avbildes, og intima media komplekset skulle være synlig og klart avgrenset i den åreveggen som lå dypest (far-wall) i hele bildet. Synlig deling/diameterøkning i venstre bildekant dokumenterer at alle opptak er gjort i et område 0-3 cm kaudalt for delingen av halspulsåren.

Et viktig bildekriterium var at åreveggen var parallell med proben, slik at blodåren lå horisontalt i bildet (Fig 16). Dette gav optimale forhold for ultralydekk, og god fremstilling av anatomien. (Touboul et al., 2006)

Alle bilder skulle ha med EKG kurve, med stabil rytme. EKG dokumenterer om bildet er tatt i diastole eller systole. For IMT målinger skulle alle bilder være tatt i diastole, og for diameter målinger ble det tatt ett bilde i systole og ett bilde i diastole for hvert mål. Et viktig kriterium for diametermålingene var at begge bilder skulle være tatt i samme hjertesykklus, med lydhodet i uendret posisjon fra systole til diastole.

For diametermålingene skulle også intima-media komplekset være synlig i near-wall, som dokumentasjon på at måling ble gjort i karetts største diameter.

## **Innstillinger**

Det ble laget en egen protokoll på modaliteten hvor innstillingene ble valgt med tanke på best mulig detaljoppløsning (høy frekvens og kantforsterkning) og best mulig utgangspunkt for å oppfylle bildekriteriene. Alle bildene ble tatt med de samme grunninnstillinger på apparatet.

Alle bildeopptak ble utført med et 15L-8W lineært lydhode, med frekvensspenn på 8 til 15 MHz. Innstillingen ble satt til 14MHz for alle opptak. En høyere frekvens gir en kortere bølgelengde, og det er bølgelengden som begrenser oppløsningen. Dette gir en teoretisk oppløslighet på 0,11 millimeter i aksial retning. (Zagsebski, 1996)

Ultralydstrålen er smalest, og oppløsningen høyest, midt i bildet (Zagsebski, 1996; Touboul et al., 2006). Derfor er dybdeinnstillinger på apparatet slik at anatomien som

---

<sup>16</sup> retning fra anatomisk struktur mot føttene, motsatt av kraniell retning (mot hodet)

avbildes befinner seg midt i bildet. Det er også på grunn av dette hensiktsmessig å måle IMT-tykkelse i far-wall, da denne åreveggen befinner seg i den delen av ultralydstrålen som gir best oppløsning.

### **3.3.2 Blodtrykksmålingen**

#### **Praktisk gjennomføring**

Alle målinger av blodtrykk ble gjennomført på formiddagen, og alle de som ble undersøkt var fastende og hadde ikke inntatt koffein, nikotin eller alkohol før undersøkelsen, da dette påvirker arteriene og blodtrykket (Ruderman et al., 2005).

Blodtrykket ble målt etter at ultralydundersøkelsen var ferdig, men før pasienten reiste seg. Det vil si at pasienten hadde ligget i ro på rygg i et rom med svak belysning i ti minutter eller mer. Alle hadde en hjerterytme og et blodtrykk som for dem var normalt, og alle ble målt med tilsvarende forutsetninger.

Det er benyttet en ri-handy Riester (Tyskland) blodtrykksmåler for håndledd til blodtrykksmålingene. Blodtrykket ble målt av den radiografen som samlet bildemateriale til studien. Blodtrykket ble målt i a. radialis og både systolisk og diastolisk trykk ble registrert. Armen det ble målt blodtrykk i ble holdt i ro under hele målingen. Armen lå parallell med kroppen, og nivåforskjell i høyde for målepunkt og hjertet var minimal.

Det var ingen mulighet til å justere noen parametere på blodtrykksapparatet, og verdiene for blodtrykk ble oppgitt i heltall med millimeter kvikksølv (mmHg) som benevning på trykk.

### 3.3.4 Målinger på ultralydbildene

Det er vist at IMT målinger kan reproduseres uavhengig av operatør, men at volum og erfaring hos operatør er to faktorer som påvirker reproduserbarheten (Kazmierski et al., 2003) Det er også gjennomført studier som viser at det ikke gir mer nøyaktige resultater for målinger når man øker antall målinger fra seks til seksti. Det ble også påpekt viktigheten av en god protokoll, med kontroller for inter og intrarater bias. (Potter et al., 2007)

Alle målingene på bildene av IMT, diastolediameter og systolediameter gjort av en erfaren radiolog som var blindet for om målene han gjorde var på bilder av en diabetiker eller en frisk kontroll. Målingene er utført på ultralydapparatet etter at undersøkelsen var ferdig.

Alle IMT-mål er gjort i far-wall. Dette fordi geometri og innstillinger i apparatet gir best fremstilling av IMT i far-wall (Reneman et.al, 2005;Touboul et al., 2006). Det ble gjort tre målinger innenfor et område på 1 cm, innenfor 2 cm kaudalt for delingen av halspulsåren. Alle IMT-mål ble skrevet i et excell-regneark. Det ble totalt gjort 18 mål for IMT verdi per studiedeltaker.

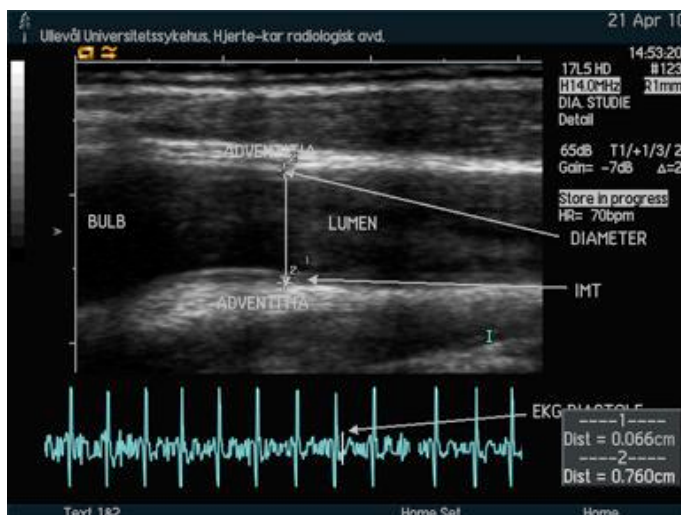


Fig 17. Eksempelbilde IMT og diameter måling. EKG viser at bildet er tatt i diastole. (eget bilde, 2010)



For å sikre at diametermål tas i arteriens største diameter er det et kriterium for bilde at intima er synlig i near- og far-wall. Diameter ble definert som avstanden mellom grenseflaten mellom adventitia og media i near-wall til tilsvarende grenseflate i far-wall. Alle diametermål ble skrevet i et excell-regneark. Det ble totalt gjort 8 mål for diameter per studiedeltaker.

Det ble satt som kriterium for alle bildene at delingen av halspulsåren skulle være synlig i venstre bildekant, slik at radiologen som målte kunne se at IMT-målingene ble utført innenfor 2 cm kaudalt for delingen av halspulsåren.

Alle målingene ble gjort med et måleverktøy i ultralydapparatet som var kalibrert for nøyaktighet på en hundredels millimeter. (Fig 17)

### **3.3.5 Variabler**

Alle mål ble lagret i et excell dokument, hvor alle data ble aidentifisert ved hjelp av kode. Alle deltakerene fikk et nummer, og det var ikke kjent for den som utførte målingene om studiedeltakeren var en kontroll eller en diabetiker.

Det ble registrert alder, kjønn og om subjektet hadde diabetes (d+ / d-). Det ble i tillegg samlet inn data for målevariablene IMT, Blodtrykk (BT), blodårens diameter i systole (Dsyst) og blodårens diameter i diastole (Ddiast). Videre ble det beregnet verdier for variablene Carotid Compliance (CC), Carotid Stiffness (CS) og Distensibility Coefficient (DC).

Alder oppgis som desimaltall, og er en utregnet alder på dagen for datainnhenting. Variabelen er på intervallskala. I resultatene presenteres alder med nøyaktighet på én desimal.

Kjønn er en kategorisk variabel og er på nominalskala.

Diabetes oppgis som d+ eller d- og variabelen skiller gruppene i diabetikere (d+) og referansematerialet (d-). Variabelen er kategorisk, og er på nominalskala.

IMT er tykkelse på intima-media komplekset i en arterie. IMT er målt fra yttre begrensning av media til indre begrensning av intima. Det vil si fra grenseflaten media-adventitsia til grenseflaten mellom intima og arteriens innerlumen. Målene oppgis i millimeter, og variabelen er på intervall måleskala.

BT måles i mmHg, og er et mål på trykkforhold i blodårene. BT oppgis i systolisk og diastolisk trykk. Systole og diastole betegner det høyeste trykket (hjertets kontraksjon) og det laveste trykket (hjertets relaksasjon) i en hjertesyklus, eller et pulsslag. BT oppgis som hele tall i mmHg, for både systole og diastole. Måleverdi for denne variabelen er intervallskala.

Dsyst er målt på ultralydbildet fra grenseflatene mellom media-adventitia i nær og far-wall. Det er målt på et lengdesnitt av blodåren, hvor intima er klart avgrenset i nær- og fjernvegg. Det er målt diameter i systole. Målene er oppgitt i millimeter, og er på intervallskala.

Ddiast er målt på ultralydbildet med de samme grenseflater som for Dsyst. Det er målt diameter i diastole og målene er oppgitt i millimeter. Variablen er på intervallskala

$$CC \text{ beregnes etter formelen: } CC = \frac{\Delta A}{\Delta P} = \frac{\pi((d + \Delta d)^2 - d^2)}{4\Delta P} (\text{mm}^2 \text{mmHg}^{-1})$$

Der  $\Delta A$  er tverrsnittsareal til arterien,  $\Delta P$  (mmHg) er pulstrykk,  $\Delta d$  (mm) er endring av diameter fra systolisk trykk til diameter ved diastolisk trykk, og  $d$  (mm) er diametermål for arterien under diastolisk trykk. Benevnelsen for denne variabelen er i mitt materiale  $\text{mm}^2/\text{mmHg}$ , ettersom pulstrykket oppgis i mmHg, og  $d$  i mm. I noe litteratur er benevnelsen i  $\text{kPa}^{-1}$  eller MPa. Verdiene for variabelen er da ikke sammenliknbare uten at en regner om. Variablen er kontinuerlig og er på intervallskala

$$CS \text{ beregnes etter formelen: } CS = \beta = \frac{\log SBP - \log DBP}{\frac{\Delta d}{d}}$$

Der  $\log SBP$  er den naturlige logaritmen til det systoliske blodtrykket (ingen benevning), og  $\log DBP$  er den naturlige logaritmen til det diastoliske blodtrykket (ingen benevning),  $\Delta d$  (mm) er diameterendring i arterien fra systolisk til diastolisk trykk, og  $d$  (mm) er

diameter for arterien under diastolisk trykk. CS er uten benevning. Variabelen er kontinuerlig og er på intervallskala.

$$\text{DC beregnes etter formelen: } DC = \frac{\Delta A / A}{\Delta p} \Rightarrow \frac{((d + \Delta d)^2 - d^2)}{d^2 \Delta p} (\text{mmHg}^{-1} \times 10^2)$$

Der  $\Delta A$  er tverrsnittsareal til arterien,  $\Delta P$  (mmHg) er pulstrykk,  $\Delta d$  (mm) er endring av diameter fra systolisk trykk til diameter ved diastolisk trykk, og  $d$  (mm) er diametermål for arterien under diastolisk trykk. Som for CC kan benevnelse, og derfor verdier variere noe i publiserte materialer. Variabelen er kontinuerlig og på intervallskala.

Det antas normalfordeling for alle variabler på ratio og intervallskala.

### **3.4 Statistikk**

All presentasjon av data er i tabellform. For både deskriptiv og inferent statistikk ble dataene presentert som gjennomsnittsverdi  $\pm$  1 standardavvik, som mål på spredning i materialet. Der det var hensiktsmessig ble dataene presentert som prosent.

Analysen ble foretatt med henblikk på å avdekke eventuelle forskjeller i gjennomsnittsverdi for variablene hos diabetikere versus ikke diabetikere, og for å se om eventuelle forskjeller mellom kjønn var signifikant eller ikke i begge gruppene. Det ble utført en analyse av hele materialet for å se om det var forskjell mellom kjønn, og samme test ble utført for hver av gruppene d+ og d-. Resultatene ble diskutert i lys av eksisterende studier og kjent teori.

#### **3.4.1 Analyse og statistiske tester**

Det ble gjennomsnittsberegnet verdier for IMT, CC, CS og DC for hver studiedeltaker, og disse ble sammenliknet mellom gruppene.

Den statistiske analysen av datamaterialet ble gjort med programmet PASW Statistics 18 for Mac (tidligere SPSS). Variablene som ble testet var alle på ratio- eller intervall skala, og det ble antatt normalfordeling for disse. Alle utvalg som ble testet hadde  $n > 30$ .

Det ble benyttet en uavhengig t-utvalgs student t-test for å avgjøre om det var forskjell mellom gruppene. Nivå for signifikans ble definert som p-verdier lik eller lavere enn 0,05.

En statistiker beregnet intraklasse korrelasjonskoeffisient (ICC) for meg, som mål på hvor godt vi reproduserte målinger. Mellom sonografene var resultatet 1,0 (95% CI (0,997, 1,000)), for repeterte målinger hos sonograf A var resultatet 0,99 (95% CI (0,977, 0,999)) og for sonograf B var resultatet 0,96 (95% CI (0,790, 0,994)).

### 3.4.2 Validitet

Utvalget er strategisk. Det er ingen data på subjekter som ikke ønsket å delta i studien, og utvalget er ikke randomisert, noe som kan tenkes å påvirke resultatet. Alle diabetikere med type-1 diabetes, i et geografisk område fikk tilbud om å delta.

Diabetikerne ble sammenlignet med et referansemateriale, som ble undersøkt etter samme protokoll og under like forhold av de samme datainnsamlerne. Gruppene var like i sammensetning av kjønn og alder. Det som skiller gruppene er diagnose type-1 diabetes, og størrelse på gruppene. Diabetiker gruppen var n=314 og referansematerialet var n=119.

IMT-målinger brukes som prediktor for hjerte- karsykdom og vaskulære hendelser og det brukes i kliniske studier som mål for effekt av behandling. Høye IMT målinger korrelerer signifikant med vaskulære hendelser og utbredelse av hjerte og karsykdom i større grupper. IMT målinger er et validert mål for risiko for aterosklerose og vaskulære hendelser. Dette er en kjent komplikasjon hos diabetikere. (Eigenbrodt et al., 2007; Touboul et al., 2007 & Jarvisalo, 2004)

Elastisitetsparametere uttrykker blodårens evne til å lagre blodvolum (CC) og det stress som påføres åreveggen i hver hjertesykklus (DC). En dårligere evne til å lagre blodvolum indikerer at blodårene er mindre elastiske, og i mindre grad utvider seg med økende trykk. Dette er tegn på aterosklerose. På samme måte vil et økt trykk på blodåreveggen indikere at blodårene ikke har den nødvendige elastisitet til å utvide seg med det økende trykket i blodårene. Begge disse metodene er anerkjente som mål på stivhet i arterier, som igjen henger sammen med blodtrykk og risiko for vaskulære hendelser. Beregningene baseres på endring i volum eller tverrsnittsareal og endring i lokalt pulstrykk. Reneman et al. (2005) sier også at redusert elastisitet i arterier hos diabetikere er en tidlig markør for patologi for pasienter med denne diagnosen. Nedsatt elastisitet har sterk korrelasjon med økt IMT og aterosklerotiske plakk i halsarteriene.

Måling av blodtrykk i a. brachialis<sup>17</sup> kan benyttes som substitutt for lokalt blodtrykksmål i halsarterier, men dette er ikke et optimalt målepunkt da

---

<sup>17</sup> overarmsarterie

sykdomsprosesser påvirker blodåreveggen i de mer elastiske halsarteriene annerledes enn i muskelarteriene som for eksempel a. brachialis. Derfor vil også pulstrykket variere noe. (Reneman et al., 2005)

Diametermålingene ble utført av den samme radiologen som gjorde målinger av intima-media komplekset. Målingene ble utført i samme område, og på bilder tatt av de samme datainnsamlerne som tok bilder for IMT-målingene. Målingene ble gjort fra grenseflaten mellom media og adventitia til tilsvarende grenseflate i motstående karvegg. Dette er, som tidligere beskrevet, i tråd med vanlig praksis for slike målinger.

Elastisitetsparameterne var alle beregnet på grunnlag av pulstrykk og diameterendring. En svekkelse av validitet i blodtryksmålinger vil følgelig påvirke den eksterne validiteten til disse parameterne. Den interne validiteten er ikke svekket, da målingene ble utført likt i hele materialet.

### **3.4.2 Reliabilitet**

Margeirsdottir et al. (2006) har hatt hjelp av en statistiker til å avgjøre størrelsen på utvalget. Utvalget er stort nok til at ekstreme verdier ikke påvirker resultater i for stor grad. Maks og minimumverdier ble også kontrollert for alle målevariabler for å luke ut eventuelle feilintastinger i database, og for å kunne kontrollere riktighet av ekstremverdier.

IMT-målingene og diametermålingene er utført i samsvar med det som er vanlig i slike studier (Touboul et al., 2006). Inter- og intravariabilitet er kontrollert og funnet tilfredsstillende. Metoden er godt utprøvd og våre kontroller viser at vi reproducerer hverandre og oss selv på en tilfredsstillende måte.

En inter- og intrarater kvalitetskontroll ble gjennomført ved at noen av subjektene ble invitert tilbake, for å se om førstegangs data kunne reproduseres. Dette ble gjort ved å gjennomføre nye bildeopptak på 12 studiedeltakere. Det ble gjort nye målinger på bildene, og dette ble sammenliknet med opprinnelige data. Beregninger utført av en statistiker viste en ICC for gjennomsnitts IMT på 1.0 (95% CI (0,997, 1,000)) mellom sonografene og en korrelasjonskoeffisient på 0,99 (95% CI (0,977, 0,999)) og 0,96

(95% CI (0,790, 0,994)) for repeterte målinger for henholdsvis sonograf 1 og sonograf 2.

Blodtrykk ble målt i radialisarterien med et ri-Handy Riester (Tyskland) blodtrykksapparat designet for målinger av blodtrykk i radialisarterien. En gyldig måling ble notert som subjektets blodtrykk. Omgivelser og målemetode var lik for alle subjektene, og det er ingen holdepunkter for å si at apparatet ikke gjør nøyaktige målinger.

Diametermål ble foretatt, på bildematerialet samlet inn av to sonografer, av en erfaren radiolog. Målingene ble gjort på modaliteten med elektronisk måleverktøyfunksjonalitet i ultralydapparatet. Alle målinger var gjort manuelt, og det ble målt fra grenseflate mellom media og adventitia til samme grenseflate i motstående karvegg. Det ble gjort to diametermål hver for systole og diastole. Kun gjennomsnittsverdier ble rapportert. Alle målinger ble notert og kontrollert i excell for maks og minimumsverdi, for å fange opp og skjekke ut eventuelle ekstreme verdier.

Reliabiliteten til elastisitetsparameterne er avhengig av at blodtrykk og diameter blir målt på en god måte. Parameterne er beregnet ut fra pulstrykk og diameterendringer. Disse to målevariablene er nøyaktig avlest og innhentet.

### **3.6 Etikk**

Alle data som er innhentet er gjort det med samtykke fra foresatte og studiedeltakerne selv. Tillatelser til å bruke materialet er innhentet, og alle data er aidentifisert. Ingen resultater eller enkeltstående funn kan knyttes til noen enkelt person, verken for diabetiker- eller kontrollgruppen. Det er søkt REK om tillatelse til innhenting av data, og godkjenning er gitt (vedlegg I).

Alle deltakere i studien er invitert med på bakgrunn av deres kjente diabetes, og er ikke rekruttert fra ordinære behandlingsopplegg. Denne studien er ikke en erstatning for, eller del av et ordinært opplegg de ellers ville deltatt i som pasienter. Min studie har ingen innvirkning på studiedeltakelse i hovedstudien, og hver deltaker kan når som helst forlate studien uten å oppgi grunn. Alle studiedeltakerne har fått informasjon om dette. (Vedlegg II)

Vi som utførte ultralydundersøkelsen ble ikke informert om hvilke deltakere som var diabetikere eller kontroller. Det var likevel slik at vi ble oppmerksomme på hvem som var i hvilken gruppe. Den som utførte målinger på bildene var blindet for om bildene var av diabetiker eller en kontroll.

Alle som deltok i studien hadde tilbud om oppfølging ved eventuelle funn, som ble gjort som følge av deltakelse i studien. Ingen funn ble gjort som initierte videre utredning eller behandling.

Det er ikke noen kjente negative bivirkninger ved bruk av ultralyd i det energispekteret som benyttes i medisinsk diagnostikk (Stratmeyer M. E, Greenleaf J. F., Dalecki D., & Salvesen K. A., 2008; Church et al.,2008).

Jeg har ikke mottatt økonomisk støtte fra noen som kan ha økonomisk interesse av funn knyttet til studien.



## 4. Resultater

For å presentere funn har jeg satt opp tabeller som beskriver gjennomsnittsverdier  $\pm$  1 standardavvik for variablene. Benevnelsene for variablene ble angitt i parentes bak variabelnavn, ikke sammen med tallverdi i tabellen.

Prosent er benyttet for å beskrive variabler der det passer. Alle verdier for signifikans som ga p-verdi over 0,1 er beskrevet som 'ns' i tabellen. Verdier for p lik eller lavere enn 0,1 men høyere enn signifikansverdien på 0,05 omtales som grensesignifikante eller som tendenser.

Tabellene 1 og 2 beskriver materialet, og de resterende tabellene beskriver funn jeg har gjort i materialet. Diabetikergruppen kalles d+ i alle tabeller og referansegruppen kalles d-.

Det ble ikke funnet stenoser, kalk eller noen form for uttalte lesjoner hos noen av subjektene i noen av gruppene. Eventuelle funn som skiller gruppene kan være tidlig tegn på subkliniske forandringer i arterieveggen, som senere kan utvikle seg til aterosklerotiske lesjoner. Ingen subjekter oppfylte kriteriene til plakk gitt i Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006) (Touboul et al., 2006).

Tabellene blir kommentert fortløpende, og resultatene drøftes mer utfyllende i kapittel 5.

#### 4.1 Demografiske data

Det var i alt 433 subjekter i studien. Det manglet blodtrykksmåling på ei jente i d+ gruppen. Dette betyr at det i noen tabeller er beregnet elastisitet på en person mindre enn det er gjort IMT målinger på. Dette har ingen betydning for resultatene, og blir ikke annotert i tabellene, eller mer omtalt.

**Tabell I Demografiske data for hele utvalget**

Variabler	Alle N=433
Diabetes ( % i d+)	72,5
Alder (år)	13,6 ± 2,8
Kjønn (% gutter)	48,5
Systolisk blodtrykk (mmHg)	116 ± 16,3
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	70 ± 11,7
Systolisk diameter (mm)	6,7 ± 0,42
Diastolisk diameter (mm)	6,0 ± 0,39

**Tabell II. Demografiske data for d+ og d-**

Alder og kjønnssammensetning er lik i begge grupper

Variabler	d+ n=314	d- n=119
Alder (år)	13,7 ± 2,7	13,2 ± 2,7
Kjønn (% gutter)	49	47
Systolisk blodtrykk (mmHg)	116±16,2	116±16,8
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	70±11,6	70±11,9
Systolisk diameter (mm)	6,7±0,41	6,6±0,41
Diastolisk diameter (mm)	6,0±0,39	6,0±0,38

## ***4.2 Resultater av statistiske tester***

Signifikansverdi er satt til  $p \leq 0,05$ , og signifikante verdier ble merket med • i tabellen. Alle ikke signifikante verdier for p ble angitt som ns. Verdier for p som var grensesignifikante, eller indikerte en tendens ble oppgitt. Andre merknader er kommentert fortløpende.

Høyere verdi for CC og DC angir mer elastisk arterie, høy verdi for CS angir mindre elastisk arterie.

### Tabell III. IMT og elastisitetsberegning, d+ versus d-

Det ble ikke påvist noen statistisk signifikant forskjell mellom d+ og d- for noen av variablene.

Variabler	d+	d-	sig.
	n=314	n=119	p
IMT (mm)	0,45 ±0,05	0,45 ±0,05	ns
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,16 ±0,052	0,15 ±0,047	ns
CS♦	2,04 ±0,615	2,08 ± 0,612	ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,55 ± 0,20	0,54 ± 0,17	ns
♦= CS er log transformert og har ikke benevning			

### Tabell IV. IMT og elastisitetsberegning for gutter, d+ versus d-

Det var en tendens i materialet til at gutter i d+ gruppen hadde høyere måleverdi for IMT enn gutter i d- gruppen.

Variabler	d+	d-	sig.
	n=154	n=56	p
IMT (mm)	0,46 ±0,055	0,45 ±0,057	0,082
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,15 ±0,049	0,15 ±0,048	ns
CS♦	2,10 ±0,603	2,11 ±0,607	ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,53±0,18	0,53±0,17	ns
♦= CS er log transformert og har ikke benevning			

### Tabell V. IMT og elastisitetsberegning for jenter, d+ versus d-

Det ble ikke funnet noen forskjell mellom jenter i d+ og jenter i d- gruppene i utvalget.

Variabler	d+	d-	sig.
	n=160	n=63	p
IMT (mm)	0,44 ±0,051	0,44 ±0,040	ns
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,16 ±0,056	0,15 ±0,046	ns
CS♦	1,98 ±0,624	2,05 ±0,621	ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,57±0,21	0,55±0,17	ns
♦= CS er log transformert og har ikke benevning			

### Tabell VI. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter

Det var signifikant forskjell mellom gutter og jenter for IMT måleverdi, når hele materialet ses under ett. Det var også en tendens til lavere verdi for DC hos gutter. Lavere verdi for DC indikerer et mindre elastisk kar.

Variabler	Gutter	Jenter	sig.
	n=210	n=223	p
IMT (mm)	0,46 ±0,055	0,44 ±0,048	0,004•
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,15 ±0,048	0,15 ±0,053	ns
CS♦	2,10 ±0,602	2,00 ±0,622	ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,53±0,18	0,56±0,20	0,071
♦= CS er en log transformert og har ikke benevning			

### Tabell VII. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter i d-gruppen

Det var ingen signifikante forskjeller eller tendens til forskjeller mellom kjønnene i referansematerialet for noen av variablene.

Variabler	Gutt	Jente	sig.
	n=56	n=63	p
IMT (mm)	0,45 ±0,056	0,44 ±0,040	ns
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,15 ±0,048	0,15 ±0,046	ns
CS♦	2,11 ±0,607	2,05 ±0,621	ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,53±0,17	0,55±0,17	ns
♦= CS er en log transformert og har ikke benevning			

### Tabell VIII. IMT og elastisitetsberegning for gutter versus jenter i d+gruppen

Det var signifikant forskjell mellom gutter og jenter i d+ materiale for variabelen IMT med høyest verdi for gutter. Det var en grensesignifikant forskjell mellom gutter og jenter for variablene CS og DC. Guttene hadde høyere verdi for CS enn jentene. Høyere verdi for CS indikerer mindre elastisk arterie. Guttene hadde også lavere verdi for DC enn jentene, noe som også indikerer mindre elastisk arterie.

Variabler	Gutt	Jente	sig.
	n=154	n=160	p
IMT (mm)	0,46 ±0,055	0,44 ±0,051	0,002•
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,15 ±0,049	0,16 ±0,056	ns
CS♦	2,97 ±0,603	1,98 ±0,624	0,083
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,53 ±0,18	0,57 ±0,21	0,087
n=159, ♦= CS er en log transformert og har ikke benevning			

### Tabell IX. IMT og elastisitetsberegning for d+ versus d- i første alderskvartile

Resultatene i tabell IX er for første alderskvartile for begge gruppene. Alder i d+ gruppen var  $10,1 \pm 1,0$  år, og for d- gruppen var alder  $9,8 \pm 1,0$  år.

Variabler	d+	d-	sig.
	n=76	n=38	p
IMT (mm)	0,45 $\pm$ 0,054	0,45 $\pm$ 0,038	Ns
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,16 $\pm$ 0,057	0,15 $\pm$ 0,043	Ns
CS♦	4,73 $\pm$ 1,457	4,72 $\pm$ 1,198	Ns
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,57 $\pm$ 0,211	0,53 $\pm$ 0,150	Ns
% gutter	46	50	
♦= CS er en log transformert og har ikke benevning			

### Tabell X. IMT og elastisitetsberegning for d+ versus d- i siste alderskvartile

Resultatene i tabell X er for fjerde alderskvartile for begge gruppene. Alder i d+ gruppen var  $17,0 \pm 1,2$  år, og for d- gruppen var alder  $16,8 \pm 1,1$  år. Det var signifikant forskjell mellom gruppene for parameterne CC og CS. En lavere verdi for CC og høyere verdi for CS i d- gruppen indikerer dårligere elastisitet enn for d+ gruppen. Det var også en grensesignifikant forskjell for DC. Tallene peker i retning av at d- har dårligere elastisitet enn d+ også for parameteren DC. For IMT var det ingen forskjell mellom gruppene.

Variabler	d+	d-	sig.
	n=90	n=30	p
IMT (mm)	0,45 $\pm$ 0,055	0,44 $\pm$ 0,051	Ns
CC (mm <sup>2</sup> mmHg <sup>-1</sup> )	0,16 $\pm$ 0,052	0,13 $\pm$ 0,043	0,018•
CS*♦	4,45 $\pm$ 1,242	5,53 $\pm$ 1,628	0,000•
DC (mmHg <sup>-1</sup> x 10 <sup>2</sup> )	0,57 $\pm$ 0,204	0,49 $\pm$ 0,186	0,059•
% gutter	42	53	
♦= CS er en log transformert og har ikke benevning			

## 5. Diskusjon

### 5.1 Målemetodene

#### 5.1.1 Ultralyd

I følge den litteraturen jeg har presentert i denne oppgaven er ultralyd per i dag ansett som det beste alternativet for å måle IMT. Ultralyd har en klar fordel fremfor de andre modalitetene i forhold til oppløslighet i bildet. MR, CT og Angio begrenses alle på sin måte av piksel- eller vokselstørrelse. Angiografi har et begrenset antall piksler i detektoren som begrenser oppløsning, CT har en begrensning i detektorstørrelse som begrenser snittykkelse og oppløsning og MR begrenses av signalstyrke og tilgjengelig teknologi for å kunne fremstille IMT. (Donnely & London, 2009)

Ultralyd begrenses av hvor godt lydbølgen penetrerer og hvor mye signal som reflekteres til proben. Med frekvens på 14 MHz vil bølgelengden være omtrent 0,11 mm, men penetrasjon vil være dårlig. Etersom halsarterien er en overflatisk struktur er penetrasjon god nok til å fremstille denne. Det vil si at man kan fremstille halspulsåren med en teoretisk mulighet til å skille strukturer helt ned til 0,11 mm i utstrekning fra andre strukturer i vevet. (Zagzebski, 1996).

Når strukturene som måles er i størrelsesorden 0,4-0,8 med mer, klarer ultralydmaskinen å skille strukturene fra annet vev. Ultralydapparatet som ble benyttet i denne studien er kalibrert til å gjøre målinger med en nøyaktighet ned til 1/100 millimeter.

Ultralyd er en modalitet som er avhengig av at operatøren har trening med protokoll og teknikk spesifikk for den type undersøkelse som skal gjøres. Det ble gjort statistiske beregninger på hvor godt vi gjorde gjentatte målinger, og hvor godt samsvar det var mellom målinger gjort av sonograf A og B. Resultatene er presentert i metodekapitlet, og de viste at reproduserbarheten av hverandre og for gjentatte målinger var god. I litteraturen understrekes behovet for trening og erfaring, og vi fikk god opplæring i studieprotokollen før vi inkluderte første pasient. Den gode reproduserbarheten skal



også tilskrives at subjektene hadde glatte og jevne arterier, uten kalk og som var lett tilgjengelig med ultralyd.

En svært viktig grunn til å velge ultralyd som målemetode fremfor de andre radiologiske alternativene var grad av intervensjon, mulige skadeeffekter og tilgjengelighet. Ultralyd er en relativt rask undersøkelse, og det kreves ingen form for medikamenter eller intervensjoner for å oppnå gode bilder. CT, MR og Angio ville alle kreve at pasienten fikk intravenøs kontrast, som kan være skadelig for nyrene og gi mulige allergiske reaksjoner. I tillegg bruker CT- og angio-modalitetene ioniserende stråling, som kan gi en økt risiko for kreft senere i livet. MR-modaliteten benytter radiobølger og magnetfelt, og er per i dag antatt å ikke ha noen negative konsekvenser for pasienter, men det er en svært tidkrevende undersøkelse som er følsom for bevegelse. Jeg skulle også måle endring i diameter fra systole til diastole, noe som krever at modaliteten klarer å samle informasjon om anatomen på en slik måte at det er mulig å definere årens største og minste diameter i en hjertesyklus. Vi benyttet EKG som dokumentasjon på når i syklusen bildet ble tatt, i tillegg til at vi visuelt kontrollerte største og minste diameter ved å bla gjennom bildematerialet. Vi hadde høy skjermoppdateringsfrekvens og klarte å identifisere karetets største og minste diameter. Den visuelle kontrollen bekreftet at vi målte systolisk og diastolisk diameter.

Jeg har presentert teori som sier at ultralyd er den eneste modaliteten per i dag som kan fremstille IMT i halsarteriene, og litteratur som sier at IMT er et validert mål på aterosklerose og risiko for fremtidige vaskulære hendelser. Det er også utført studier som viser at CT og MR målinger av total veggtykkelse korrelerer med IMT målinger utført med ultralyd. Det er likevel slik at ultralyd presenteres som gullstandard for IMT målinger i litteraturen (Saba et al., 2010), og ultralyd har ingen negative biologiske effekter på subjektene (Church et al., 2008). Det var dermed både etisk og økonomisk forsvarlig å bruke ultralyd som måleverktøy i denne studien, for dette utvalget.

Alle målinger som ble gjort på ultralydbildene ble gjort av en erfaren radiolog. Det var kun én person som gjorde alle målinger. Radiologen var blindet for om bildene var av en diabetiker eller en fra referansematerialet. Denne logistikken eliminerer systematisk målefeil på grunn av kunnskap om subjektet. Målingene ble utført på ultralydmaskinen hvor bildene ble tatt, og måleutstyret var et software som var kalibrert til forstørrelsen bildet var tatt med. Målingene ble oppgitt på modaliteten med en nøyaktighet på

1/100 mm. Det ble gjort 3 målinger i 3 forskjellige bilder tatt på samme sted, i alt 9 målinger på hver side av halsen. Det ble beregnet et gjennomsnitt av disse målingene for å finne et tall som kunne representere IMT tykkelse for subjektet. 18 målinger skulle ta bort effekten av enkeltmålinger som avvek. Diametermålingene ble utført ved at radiologen målte systolisk og diastolisk diameter i fire forskjellige bilder på hver side. Gjennomsnitt av 4 målinger for systolisk diameter og 4 målinger for diastolisk diameter ble brukt som representative mål for systolisk diameter og diastolisk diameter. På samme måte ble avvikende verdier eliminert. Alle mål ble kontrollert ved at enkeltmål ble lagt inn i et excell regneark, og hver kolonne ble sjekket for maks og minimumsverdi. Ekstreme verdier, som følge av punchefeil, ble fanget opp og sjekket ut. Dette oppsettet avviker ikke nevneverdig fra protokoller i publiserte studier. Det er publisert materiale som viser at nøyaktighet av målinger ikke blir bedre med svært mange målinger enn med færre målinger. Det som er viktig er at det er et antall målinger som kan gjennomsnittsberegnes og gi en representativ verdi for det som måles. Jeg mener at 18 målinger av IMT og 4+4 målinger av diameter er tilstrekkelig.

På det tidspunktet vi begynte med datainnsamling hadde vi ikke tilgang på automatiske IMT målinger på ultralydapparatet, så det er ikke diskutert her som et valgbart alternativ.

### **5.1.2 Blodtrykk og elastisitetsberegninger**

Blodtrykket ble målt med håndleddsmåler, som beskrevet i metoddelen. I litteraturen jeg har presentert tidligere i oppgaven kommer det frem at blodårer mer perifert er mindre elastiske enn de mer sentralt. Laurent et al. (2006) viser til studier som sier at forskjell i elastisitet i aorta, brachial arterien og radial arterien hos friske voksne varierer fra henholdsvis 40, 10-20 og 5  $\text{kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ , og Jourdan et al. (2005) sa at denne forskjellen i elastisitet var mer uttalt hos yngre subjekter. Blodtrykket som er målt i håndleddsarterien er derfor ikke representativt for det faktiske blodtrykket i halsarterien. I litteraturen er det likevel akseptert at man benytter blodtrykksmålinger i overarmsarterie, som på samme måte som håndleddsarterien er en stivere arterie enn halsarterien (Laurent et al., 2006). Dette henger sammen med at det ikke er noen gode metoder for trykkmålinger i halsarterien uten å gjøre en arteriell punksjon, noe som ikke

er aktuelt verken etisk eller medisinsk i denne sammenhengen. Jeg vil derfor være forsiktig med å sammenlikne mine elastisitetsberegninger med tall fra andre studier, da grunnlagsdata kan avvike noe, og resultatene kan være forskjellige av den grunn. I mellom gruppene d+ og d- kan tallene sammenliknes uten å ta hensyn til målemetoden, ettersom blodtrykket ble målt på samme måte for alle de 433 subjektene som deltok i studien. Blodtrykksapparatet er godkjent til bruk på pasienter, og det er ingen grunn til å tro at verdiene skulle avvike veldig fra verdier målt med overarmsmåling, men som sagt er dette en mulig kilde til avvik mellom funn i min studie og tidligere publiserte data.

Dette svekker den eksterne validiteten i materialet mitt, men materialet kan sammenliknes med materiale som er samlet med tilsvarende metoder. Dette gjelder for de beregnede faktorene CC og DC. CS er en faktor som i mindre grad er følsom for endringer i pulstrykk (Ianuzzi et al., 2006).

## ***5.2 Utvalg***

I denne studien var utvalget en gruppe unge diabetikere med type-1 diabetes (d+), og en gruppe friske subjekter (d-) med matchende kjønn og alderssammensetning. d- gruppen benyttet som normalmateriale, og fokuset for denne studien var å se om det var noen forskjeller mellom gruppene hvis man gjorde en undersøkelse på ett tidspunkt.

Måten d- gruppen er rekruttert på kan ha innvirkning på resultatet. Alle diabetikerne som ble invitert til å delta i studien ble også forespurt om de kunne rekruttere en venn av samme kjønn og alder som representant for et normalutvalg eller referansegruppe. Dersom d- gruppen ble tilfeldig valgt ut ville man sikre seg i større grad et utvalg som var representativt for aldersgruppen. Jeg antar likevel at utvalget er representativt for populasjonen.

På den annen side kan det være at utvalget blir mer likt d+ gruppen, slik at det kun er diabetes som skiller gruppene. Det kan tenkes at diabetikere eksempelvis har en høyere BMI enn gjennomsnittet, og det er kjent at overvekt har innvirkning på elastisitet og utvikling av aterosklerose. Det er knyttet en liten usikkerhet til referansematerialet, men det er sannsynlig at gruppen ikke skiller seg vesentlig fra populasjonen ellers. I tabellene 1 og 2 presenteres utvalget og gruppene er like i kjønn og alderssammensetning. Diabetikergruppen er i overkant av 72% av materialet.

Det kan tenkes at noen diabetikere syntes det var vanskelig å rekruttere en venn til studien. Grunner til det kan være for eksempel at de ikke liker å snakke om egen sykdom, noe som vil være nødvendig for å rekruttere, eller at de ikke tør/ønsker å be venner delta. Hvilken effekt det har på sammensetning av referansegruppen er vanskelig å si noe om, men det kan ha en innvirkning.

Jeg mener utvalget er stort nok til å kunne si noe om eventuelle forskjeller i verdier for variablene diabetikerne ble testet mot referansematerialet for. I så store utvalg vil ekstreme verdier ha liten betydning for gjennomsnittsverdier som testes, og gyldigheten av resultatene vil være god for subjekter som matcher diabetesgruppen.

Alt i alt vil jeg si at utvalget er stort nok til at resultatene kan si noe om populasjonen av barn og unge med diabetes type-1, jeg antar også at referansegruppen er representativ for den øvrige populasjonen.

## **5.3 Funn**

### **5.3.1 Demografiske data**

#### **Tabell I og II**

Tabell I og II viser en oversikt over materialet. Det fremgår at gruppene er likt sammensatt med tanke på alder og kjønn. Det er heller ingen forskjell mellom d+ og d- i gjennomsnittlig blodtrykk eller diametermål. Diabetesgruppen er større enn referansegruppen, og utgjør i overkant av 72% av det totale materialet. Alle diabetikerne ble oppfordret til å rekruttere en venn til d- gruppen. Jeg fikk ingen tall på hvor mange som reserverte seg fra å delta i studien blant diabetikerne, men jeg antar at ikke 100% av de inviterte ble inkludert. Av samme grunn vil antallet i referansegruppen være langt lavere, da 100% av de spurte måtte inkluderes for at gruppene skulle bli like store.

### **5.3.2 Resultater av statistiske beregninger**

#### **Tabell III-V.**

Tabellene III, IV og V viser resultater for IMT og elastisitetsberegninger for forskjeller mellom d+ og d- gruppene. Når man ikke ser på kjønn er det ingen forskjell mellom gruppene. Mannlig kjønn er en kjent risikofaktor for utvikling av aterosklerose, og det samme er diabetes (Osika et al., 2009; Holt & Kumar, 2010). Når jeg delte gruppene d+ og d- inn i gutte- og jentegrupper viste det seg at det var en tendens til økt IMT verdi for guttene i d+ gruppen (tabell IV).

I litteraturen finner jeg at Pozza et al. (2007) rapporterer om signifikant økt verdi for IMT hos diabetikere i sin studie, og Atabek et al. (2006) finner også signifikant økt verdi for IMT hos diabetikere i en liknende studie. Begge studiene har omtrent like mange gutter og jenter, og alder er ca 15 år for deltakerne. Atabek et al. (2006) har gjennomført målinger med en ultralydfrekvens på 7,5 MHz og målt de laveste verdiene

for IMT i kontrollgruppen ( $0,33 \pm 0,07$  mm). Materialet mitt ( $n=119$ ) er langt større enn Atabek sitt ( $n=33$ ), og målingene jeg har gjort er gjort med en ultralydfrekvens på 14 MHz som tilsier bedre oppløsning. Målinger er utført på tilsvarende måte med samme ultralydmaskin. Atabek sine målinger baserer seg på gjennomsnitt av 3 målinger, hvor mine baserer seg på gjennomsnitt av 18 målinger. Jeg har målt på både høyre og venstre halsarterie, mens Atabek et al. tilsynelatende har målt kun på høyre side. Kontrollene bestod av barn av kollegaer i Atabek sin studie, mens i min var referansematerialet venner av diabetikerne. Det kan tenkes at miljøfaktorer påvirker resultatene i begge studier. Barn av forskere som jobber med aterosklerose kan tenkes å ha et annet kosthold enn en selektert gruppe venner av diabetikerne i min studie. Pozza et al. (2007) rekrutterte søsken av diabetikerne, og delvis andre pasienter i klinikken. Måleverdier for IMT i studien deres var  $0,423 \pm 0,029$  mm for kontrollene. De benyttet en ultralydfrekvens på 11MHz ved bildeopptak. Målingene ble gjort med automatisk målesoftware, og det ble gjort opptak på begge sider. Det er vanskelig å sammenlikne mine funn med rapporterte funn i litteraturen. Det er til dels store avvik i funn, og det kan skyldes faktiske forskjeller, forskjeller begrunnet i utvalgs størrelse og sammensetning, målemetoder og andre ikke identifiserte confoundere. De Groot et al (2006) presenterte normalverdier for IMT som 0,4 mm ved fødsel og 0,8 mm ved fylte 80 år, for friske subjekter.

### **Tabell VI-VIII**

Tabellene VI, VII og VIII viser resultater for IMT og elastisitetsberegninger for forskjeller mellom kjønn, og forskjeller mellom kjønn i d+ og d- gruppene.

I tabell 6 presenterer jeg resultater som viser at guttene i materialet hadde signifikant høyere IMT enn jentene ( $p=0,004$ ) og at det er en tendens til lavere verdier for DC for de samme guttene ( $p=0,071$ ), noe som indikerer at halsarterien er mindre elastisk.

Videre i tabell 7 fant jeg at det ikke var noen forskjell mellom gutter og jenter i referansegruppen for noen av variablene. Forskjellen jeg fant i tabell 6 skyldtes derfor at det var forskjeller mellom gutter og jenter i d+ gruppen.

I tabell 8 presenterer jeg beregninger som viser at IMT verdien for gutter (0,46 mm) skiller seg signifikant fra IMT verdien for jentene (0,44 mm) i denne gruppa ( $p=0,002$ ).

Videre kan det se ut som om det er en tendens til at guttene har mindre elastiske halsarterier, både målt med CS ( $p=0,083$ ) og DC ( $p=0,087$ ). Høyere verdi for CS og lavere verdi for DC indikerer nedsatt elastisitet.

Osika et al. (2009) fant at det var forskjell i IMT i a. radialis og i a. dorsalis pedis mellom gutter og jenter. Dette samsvarer med mine funn som viser at gutter, i d+ gruppen, har økt IMT i forhold til jenter. Dette synes ikke å være tilfellet mellom gutter og jenter i d- gruppen. Sass et al (1998) påviste ingen forskjell i IMT i halsarterier mellom gutter og jenter før fylte 18 år. Etter fylte 18 år økte verdien for IMT hos guttene i forhold til jentene.

Osika et al. (2009) målte intima-media tykkelse i mer perifere arterier, og med høyere oppløsning (55 MHz) enn det som ble benyttet i Sass et al. sitt arbeide (7,5 MHz). Dette tilsier at Osika et al. teoretisk sett kunne påvise mindre forskjeller mellom kjønnene. At jeg finner forskjell i d+ gruppen, som har en kjent økt risiko for aterosklerose, men ikke i d- gruppen, kan forklares med at aterosklerose utvikles tidligere og hyppigere i d+ gruppen, og i følge Osika et al. sitt arbeide tidligere hos gutter enn hos jenter.

### **Tabell IX og X**

Tabellene IX og X viser resultatene for IMT og elastisitetsberegninger for d+ og d- for den første alderskvartilen ( $10,1 \pm 1,0$  år og  $9,8 \pm 1,0$  år) og den siste alderskvartilen ( $17,0 \pm 1,2$  år og  $16,8 \pm 1,1$  år) i materialet. Det er flere i d+ gruppen totalt.

Kjønnsfordelingen mellom gruppene var henholdsvis 46 og 50% gutter. Her har jeg valgt å ta med tilleggsinformasjon om kjønnsfordeling, siden kjønn synes å disponere for forhøyet IMT og nedsatt elastisitet i materialet.

Det ble ikke påvist noen forskjeller mellom gruppene i den nedre alderskvartilen for noen av variablene.

I den øvre alderskvartilen (Tabell X) er det heller ingen forskjell i IMT verdi for gruppene, men det viser seg at det er signifikant forskjell på CC ( $p=0,018$ ) og CS ( $p=0,000$ ), samt grensesignifikant forskjell for DC ( $p=0,059$ ). Disse gruppene bestod av henholdsvis 42 og 53% gutter, som kan bidra til å øke den målte forskjellen mellom gruppene.



Det er svært vanskelig å forklare disse funnene med god begrunnelse i litteraturen. D-gruppen var relativt liten (n=30), og det var større andel av gutter i gruppen enn i d+ gruppen. Jeg gjorde en sammenlikning av gruppene for blodtrykk (vedlegg III), og det viste seg at diabetikerne hadde et blodtrykk på  $116 \pm 16$  over  $72 \pm 11$ , og referansegruppen hadde  $115 \pm 15$  over  $66 \pm 10$ . Det var et signifikant lavere diastolisk blodtrykk i referansematerialet ( $p=0,012$ ). Dette førte til at  $\Delta p$  ble høyere for referansegruppen, noe som gjorde at alle mål for elastisitet ble påvirket. Alle elastisitetsmål for denne gruppen tilsa derfor at halsarterien hos referansematerialet var mindre elastisk.

Verdiene for IMT i gruppene d- og d+ var henholdsvis 0,44 og 0,45mm, og ikke signifikant. Det var svært overraskende å finne at elastisiteten i halsarterien for denne delen av referansematerialet var signifikant dårligere enn for diabetikerne. Ut fra IMT målinger har ikke subjektene i øvre alderskvartil av referansematerialet tykkere vegg i arterien enn diabetikerne, så den nedsatte elastisiteten skyldes så vidt jeg kan bedømme ikke strukturelle forskjeller i arteriene.

En mulig forklaring er at disse subjektene ikke har vært fastende. Aldersgruppen er slik at det ikke er usannsynlig at subjektene har inntatt nikotin og eller koffein før undersøkelsen. Høy blodsukker verdi vil også påvirke blodårens evne til å utvide seg. Ved kort eksponering for høyt blodsukker vil åren ha en nedsatt evne til å utvide seg (Ruderman et al., 2005). Når blodårens evne til å utvide seg er nedsatt vil også pulstrykket øke, fordi det systoliske trykket øker når den perifere motstand som følger av dårligere dilatasjon øker, mens det diastoliske trykket forblir uendret. Jeg har ikke blodprøver i materialet som viser blodsukkernivå på det tidspunktet undersøkelsen ble utført, og ingen av subjektene har oppgitt at de hadde røkt eller inntatt koffein før undersøkelsen, da dette ikke ble spurt om. Dette er spekulasjon fra min side, men det er en mulig forklaring på resultater som avviker kraftig fra forventet funn, og fra det som er presentert i tidligere studier og i litteratur forøvrig.

#### ***5.4 Betydningen av negative funn***

Det ble ikke funnet noen plakk eller lesjoner hos noen av studiedeltakerne. Dette var et forventet negativt funn. Det tyder på at aterosklerotiske forandringer i halsarterier ikke er utviklet i en slik grad at de kan kalles lesjoner.

Jeg har ingen belegg for å påstå at d- gruppen i studien har en økt risiko for å utvikle aterosklerose i forhold til populasjon forøvrig. Jeg klarte ikke å skille jentene i d+ fra d- med valdiderte metoder for mål på aterosklerose og risiko for senere vaskulære hendelser. Jeg oppfatter derfor at jentene i d+ gruppen ikke viser noen tegn på nedsatt elastisitet eller subklinisk aterosklerose så langt. Dette er resultater som peker i retning av at disse diabetikerne regulerer sykdommen godt, og har en fraværende eller langsommere progresjon av aterosklerose.

Disse funnene kan skyldes at det er for tidlig å se forskjeller mellom gruppene, noe andre studier har påvist tidligere for diabetikere med type-1 diabetes i samme alder.

## ***5.5 Videre studier***

Det var funn og tendenser i materialet som tyder på at gutter med type-1 diabetes allerede i ung alder viser tidlige tegn på forandringer i blodårene. Subjektene som ble inkludert i denne studien skal følges opp i nye studier for å se på utvikling over tid.

En svakhet med min studie er at jeg manglet informasjon om subjektene blodsukker, høyde, vekt og diagnosetidspunkt. Ved liknende studier er dette viktige parametere som må med for å sette måleresultatene i sin rette sammenheng. Eksempelvis har jeg målinger som viser at elastisitet i halsarterien til de eldste subjektene i referansematerialet er nedsatt i forhold til diabetikerne. Det jeg vet er at kort eksponering for høyt blodsukker, inntak av koffein og nikotin påvirker elastisiteten. Dersom jeg hadde blodsukkernivå for alle deltakerne på tidspunkt for måling av elastisitet vil jeg kunne svekke eller styrke min mistanke om at høyt blodsukker var årsaken.

Dette utvalget er med i en oppfølgingsstudie som ledes av Margeirsdottir et al. (2006). Hun har tatt blodprøver og har et utvidet datamateriale i forhold til hva som var tilgjengelig for meg. Denne studien skulle se utelukkende på mulighet til å skille diabetikerne fra referansematerialet ved hjelp av målinger av IMT og beregnet elastisitet. Jeg mister likevel en dimensjon i diskusjonen når jeg ikke har denne informasjonen.

Jeg mener at dersom man skal gjøre en tilsvarende studie bør subjektene rekrutteres tilfeldig. Eksempelvis fant Atabek et al. (2006) at kontrollene hadde i snitt 0,33 mm intima media tykkelse, og jeg fant at subjektene i mitt normalmateriale hadde 0,44 mm for samme mål. Atabek et al. rekrutterte barna til kolleger, og i min studie var referansegruppen rekruttert av diabetesbarna, og deres foreldre.

## 6. Oppsummering og konklusjon

Oppsummeringen av materialet viser at det er forskjeller mellom diabetikere og referansematerialet. Jeg fant at gutter med diabetes type-1 har en tendens til høyere måleverdi for IMT ( $0,46 \pm 0,055\text{mm}$ ), enn gutter i samme alder uten diabetes ( $0,45 \pm 0,057\text{mm}$ ) ( $p=0,082$ ). Det syntes ikke å være noen forskjell mellom jenter i de to gruppene. Det var heller ingen forskjell mellom gutter og jenter i referansematerialet. Det var høysignifikant forskjell mellom gutter ( $0,46 \pm 0,055\text{mm}$ ) og jenter ( $0,44 \pm 0,051\text{mm}$ ) i diabetesgruppen ( $p=0,002$ ).

I materialet var det også indikasjoner på nedsatt elastisitet hos gutter i d+ gruppen. Verdier for CS og DC var for gutter i denne gruppen henholdsvis  $2,97 \pm 0,603$  og  $0,53 \pm 0,18$ . For jenter var verdiene for CS og DC henholdsvis  $1,98 \pm 0,624$  ( $p=0,083$ ) og  $0,57 \pm 0,21$  ( $p=0,087$ ). Disse indikasjonene fant jeg ikke igjen i d- gruppen.

Konklusjonen er at gutter med diabetes type-1 viser tidlige tegn på at de utvikler aterosklerose hurtigere enn jenter med type-1 diabetes, og også enn jevnaldrende gutter og jenter uten diabetes. Jeg tror det er nyttig og viktig å følge denne gruppen videre og se på utviklingen over tid.

## 7. Referanser

### 7.1 litteraturliste

- Atabek, M. E., Kortoglu, S., Pirgon O. & Bayakra M. (2006). Arterial wall thickening and stiffening in children and adolescents with type-1 diabetes. *Diabetes Research and clinical practice*. 74, 33-40.
- Bjålie, J. G., Haug, E., Sand, O. & Sjaastad, Ø. V. (1998). *Menneskekroppen fysiologi og anatomi*. Oslo:Gyldendal akademisk.
- Church, C. C., Carstensen, E. L., Nyborg, W. L., Carson, P. L., Frizzell, L. A. & Bailey, M. R. (2008). The risk of exposure to diagnostic ultrasound in postnatal subjects: nonthermal mechanisms. *Journal of ultrasound in medicine*. 27 (4), 565-592.
- Charlton, R. R., Adler, A. (2001). *Principles of radiographic imaging. An art and a science* 3rd edition. USA: Delmar Thomson learning
- Dahl-Jørgensen K., Larsen, J.R., Hanssen, K.F. (2005) Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment?. *Diabetologica*. 48, 1445-1453.
- Donnelly, R. & London, N.J.M. (Red). (2009). *ABC of Arterial and venous disease 2.nd edition*. Leichester: Wiley-Blackwell.
- Eigenbrodt M. L., Sukhija, R., Rose, K. M., Tracy, R. E., Couper, D. J., Evans, G. W., Bursac, Z. & Metha, J. L. (2007). Common carotid artery wall thikness and external diameter as predictors of prevalent and incident cardiac events in a large population study. *Cardiovascular ultrasound*. 5:11
- Eisenbarth, G. S. (2005). Type 1 diabetes mellitus. I Kahn, C. R., Weir, G. C., King, G. L., Jacobson, A. M., Moses, A. C. & Smith R. J. (Red), *Joslin´s diabetes mellitus* 14th ed. (s.399-424). Boston:Lippincott Williams & Wilkins

- Feener, E. P. og Dzau V. J. (2005). Pathogenesis of Cardiovascular disease in diabetes. I C. R. Kahn, G. L. King, A. C. Moses, G. C. Weir, A. M. Jacobson, R. J. Smith (Red). *Joslin's Diabetes Mellitus. 14th edition*. USA: Lippincot Williams & Wilkins
- Gaitini, D. & Soudack, M. (2005). Diagnosing carotid stenosis by doppler sonography: state of the art. *Journal of ultrasound in medicine* 24 (8), 1127-1136
- de Groot, E., van Leuven, S. I., Duivenvoorden, R., Meuwese, M. C., Akdim, F., Bots, M. L. & Kastelein, J. J. (2008). Measurment of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of arteriosklerosis. *Nature clinical practise cardiovascular medicine*. 5 (5), 280-288.
- Harloff, A., Zech, T., Frydrychowicz, A., Schumacher, M., Schöllhorn, J., Hennig, J., Weiller, C. & Markl, M. (2009). Carotid intima-media thickness and distensibility measured by MRI at 3 T versus high-resolution ultrasound. *European Society of Radiology*, 19, 1470-1479.
- Henriksen, T. (1998). Stråling og helse. Blindern: Universitetsforlaget.
- Holt, T., Kumar S. (2010). *ABC of diabetes. 6th ed*. England: Wiley-Blackwell.
- Iannuzzi A., Licenziati, M. R., Acampora, C., Salvatore, V., Auriemma, L., Romano, M. L., Panico, S., Rubba, P. & Trevisan, M. (2004). Increased Carotid Intima-media Thickness and stiffness in Obese children. *Diabetes care*. 27 (10) 2506-2508.
- Insull, W.(2009). The pathology of atherosklerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *The American Journal of medicine*. 122(1A), 3-14.
- Järvisalo, M. J., Raitakari, M., Toikka, J. O., Putto-Laurila, A., Rontu, R., Laine, S., Lehtimäki, T., Rönnemaa, T., Viikari, J. & Raitakari, O. T. (2004). Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation*, 109, 1750-1755.
- Jourdan, C., Wühl, E., Litwin, M., Fahr, K., Trelewicz, J., Jobs, K., Schenk, J-P., Grenada, R., Mehls, O., Tröger, J. & Schaefer, F. (2005). Normative values for

intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *Journal of hypertension* 23 (9), 1707-1715.

- Kazmierski R., Niezgoda A., Guzik P., Lukasik M., Ambrosius W., Kozubski W. (2003). An evaluation of the reproducibility of the measurement of the intima-media thickness of carotid arteries. *Folia Morphologica*. 61, 24-31.
- Kern, M. J. (red) (2004). The interventional cardiac catheterization handbook 2nd ed. USA: Mosby
- Laurent S., Cockcroft, J., Van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., Pannier, B., Vlachopoulos, C., Wilkinson, I. & Struijker-Boudier, H. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*. 27, 2588-2605.
- Felleskatalogen. (2010). Felleskatalogen 2010 52. Utgave. Oslo: Fagbokforlaget
- Lind, L. (2009). Blodkårlens anatomi och fysiologi. I F. Lindegårde, T. Thulin & J. Östgren (Red). *Kärlsjukdom vaskulär medicin* (s 39-49). Lund: Studentlitteratur
- Margeirsdóttir H.D. Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J., Stensæth, K. H., Arnesen, H., Seljefot, I., Pedersen, T., Hansen, K. F., Brunborg, C., Øverby, N. C., Andersen, L. F., Snderen S., Sandvik, L. & Kummernes, S. J. (2006) *Prosjektbeskrivelse: Aterosklerose og barnediabetes*. Upublisert manuskript.
- Mitchel, E. L., & Moneta, G. L. (2005). Ultrasound Assessment of Carotid Stenosis. I W.J. Zwiebel, & J. S. Pellerito. (Red.), *Introduction to vascular ultrasonography* 5th ed. (s.171-189). USA: Elsevier Saunders.
- Nilsson, J. (2009). Aterosklerosprocessen. I Lindegårde F, Thulin T, Östgren J (Red), *Kärlsjukdomar – vaskulär medicin* (s.213-222). Lund: Studentlitteratur
- Norges diabetesforbund. (2008, 21. oktober). Fakta om diabetes. Hentet 25. april 2010 fra [http://www.diabetes.no/no/Om\\_diabetes/](http://www.diabetes.no/no/Om_diabetes/)
- Osika, W., Dangardt, F., Montgomery, S. M., Volkmann, R., Gan, L. M. & Friberg, P. (2009). Sex differences in peripheral artery intima, media and intima media thickness in children and adolescents. *Atherosclerosis*. 203, 172-177.

- Potter K., Green, D. J., Reed, C. J., Woodman, R. J., Watts, G. F., McQuillan, B. M., Bruke, V. Hankey, G. J. & Arnold, L. F. (2007). Carotid intima-media thickness measured on multiple ultrasound frames: Evaluation of a DICOM-based software system. *Cardiovascular Ultrasound*. 5: 29.
- Pozza, R. D., Bechtold, S., Bonfig, W., Putzker, S., Kozlik-Feldmann, R., Netz, H. & Schwarz, H. P. (2007). Age of onset of type 1 diabetes in children and carotid intima medial thickness. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 92 (6), 2053-2057.
- Rask-Madsen, C., He, Z. og King, G. L. (2005). Mechanisms of Diabetic Microvascular complications. I C. R. Kahn, G. L. King, A. C. Moses, G. C. Weir, A. M. Jacobson, R. J. Smith (Red). *Joslin's Diabetes Mellitus. 14th edition*. USA: Lippincott Williams & Wilkins
- Reneman R. S., Meinders J. M., Hoeks A. P. G. (2005). Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *European Heart Journal*. 26, 960-966.
- Ruderman, N. B., Myers jr. M. G., Chipkin, S. R. & Tornheim, K. (2005). Hormone-fuel interrelationships: fed state, starvation, and diabetes mellitus. I Kahn, C. R., Weir, G. C., King, G. L., Jacobson, A. M., Moses, A. C. & Smith R. J. (Red), *Joslin's diabetes mellitus 14th ed.* (s.127-144). Boston:Lippincott Williams & Wilkins USA. 2005
- Saba L., Sanfilippo R., Montisci R., Mallarini G. (2010). Carotid artery wall thickness: comparison between sonography and multi-detector row CT angiography. *Diagnostic Neuroradiology*. 52, 75-82.
- Sass, C., Herbeth, B., Chapet, O., Siest, G., Visvikis, S. & Zannad, F. (1998). Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex anthropometry and blood pressure. *Journal of hypertension*. 16. 1593-1602.
- SSB. (2009a). Statistisk årbok 2009. Hentet 18. april 2010 fra <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-112.html>



- SSB. (2009b). Statistisk årbok 2009. Hentet 18. april 2010 fra <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-117.html>
- SSB. (2009c). Statistisk årbok 2009. Hentet 18. april 2010 fra <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-075.html>
- Stratmeyer, M. E., Greenleaf, J. F., Dalecki, D. & Salvesen, K. A. (2008). Fetal ultrasound: mechanical effects. *Journal of ultrasound in medicine* 27 (4) 597-605.
- Touboul P.J., Labreuche J., Vicaut E. & Amarenco, P. (2005). Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 36, 1741-1745.
- Touboul P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N., Csiba, L., Desvarieux, M., Ebrahim, S., Fatar, M., Hernandez Hernandez, R., Jaff, M., Kownator, S., Prati, P., Rundek, T., Sitzer, M., Schminke, U., Tardif, J.-C., Taylor, A., Vicaut, E., Woo, K. S., Zannad & F., Zureik, M. (2006). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovascular diseases*. 23,75-80.
- Touboul P. J., Vicaut, E., Labreuche, J., Belliard, J. -P., Cohen, S., Kownator, S., Portal, J. -J., Pithois-Mirelli, I. & Amarenco, P. (2007). Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: The paroi arterielle et risque cardio-vasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 192, 363-369.
- Underhill, H. R., Kerwin, W. S., Hatsukami, T. S. & Yuan, C. (2006). Automated measurement of mean wall thickness in the common carotid artery by MRI: a comparison to intima-media thickness by B-mode ultrasound. *Journal of magnetic resonance imaging*, 24, 379-387.
- Wallis de Vries, B. M., van Dam, G. M., Tio, R. A., Hildebrands, J-L., Slart, R. H. J. A., & Zeebregts C. J., (2008). Current imaging modalities to visualize vulnerability within the atherosclerotic carotid plaque. *Journal of vascular surgery*, 48 (6), 1620-1629.
- Watkins, P.J. (2003). *ABC of Diabetes fifth edition*. London: BMJ Books.

Weigman, A., de Groot, E., Hutten, B. A., Rodenburg, J., Gort, J., Bakker, H. D.,  
Sijbrands, E. J. G. & Kastelein, J. J. P. (2004). Arterial intima-media thickness  
in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *The Lancet*, 363. 369-  
379.

Westbrook, C. & Kaut, C. (1998). *MRI in practise 2nd ed.* USA: Blackwell Science.

Zagzebski, J. A. (1996). *Essentials of ultrasound physics.* USA: Mosby

## 7.2 Figurliste

AHA. (2010). Fig 2. Hentet online 27.04.2010 fra

<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3056795>

Blogspot. Fig 11. hentet online 09.04.2010 fra

[http://4.bp.blogspot.com/\\_1Qw8\\_Jkv60Y/SqqRLEH3ZLI/AAAAAAAAABbc/vSVVanXXSno/s400/cath\\_lab.jpg](http://4.bp.blogspot.com/_1Qw8_Jkv60Y/SqqRLEH3ZLI/AAAAAAAAABbc/vSVVanXXSno/s400/cath_lab.jpg)

Britannica. (2010). Fig 1. Hentet online 20.04.2010. fra

<http://www.britannica.com/bps/image/36874/121565/Transverse-section-of-an-artery>

Donnelly, R. & London, N.J.M. (Red). (2009). *ABC of Arterial and venous disease 2.nd edition*. Leichester: Wiley-Blackwell.

Eget bilde. (2009). Fig 5. 03.2009.

Eget bilde. (2010). Fig 16. 04.2010.

Eget bilde. (2010). Fig 17. 04.2010.

Magnet lab. Fig 9. hentet online 09.04.2010 fra

<http://www.magnet.fsu.edu/education/tutorials/magnetacademy/mri/images/mri-scanner.jpg>

NHI. Fig 12. Hentet online 12.04.2010 fra <http://resource.nhi.no/resource/152-12-resource.res?size=200>

SHAPE. Fig 3. Hentet online 07.04.2010. fra

[http://www.shapesociety.org/files/heart\\_attack/vulnerable\\_plaque\\_the\\_time\\_bo mb/difftypsofvp.JPG](http://www.shapesociety.org/files/heart_attack/vulnerable_plaque_the_time_bo mb/difftypsofvp.JPG)

Ultrasoundshop. Fig 4. hentet online 09.04.2010 fra

[http://www.ultrasoundshop.biz/shop/product\\_info.php?products\\_id=853](http://www.ultrasoundshop.biz/shop/product_info.php?products_id=853)

Wikivisual. Fig 15. Hentet online 21.04.2010 fra

[http://en.wikivisual.com/images/0/05/Anatomy\\_artery.png](http://en.wikivisual.com/images/0/05/Anatomy_artery.png)

Wordpress. Fig 6. hentet online 09.04.2010 fra

[http://writingqueen.files.wordpress.com/2009/02/ct-scan\\_computerized\\_tomography.jpg](http://writingqueen.files.wordpress.com/2009/02/ct-scan_computerized_tomography.jpg)

# Vedlegg

## Vedlegg I REK godkjenning



### REGIONAL KOMITE FOR MEDISINSK FORSKNINGSETIKK Øst-Norge (REK I)

Professor dr.med. Knut Dahl-Jørgensen  
Barnesenteret  
Ullevål universitetssykehus

Deres ref.:

Vår ref.: 56-05180 I.2005.1595

Dato: 31. januar 2006

#### Arteriosklerose og barnediabetes Søknad om opprettelse av forskningsbiobank

Vi viser til brev av 11.01.06 fra prosjektlederen med svar på komiteens merknader til prosjektet og med revidert informasjonskriv til barn og ungdom med diabetes og deres foreldre og til kontrollpersonene og deres foreldre vedlagt.

Prosjektet ble behandlet på nytt på komiteens møte 25.01.06.

Komiteen takker for tilbakemeldingen, men har fortsatt enkelte merknader til prosjektet.

Komiteen mener at det bør utarbeides separate skriv til barn og ungdom over 12 år og til foreldre, og at risikofaktorene ved diabetes bør kunne tones ytterligere ned, jfr. komiteens merknad i brev av 12.09.05. Prosjektlederen bes i den sammenheng vurdere å endre overskriften, slik at den istedenfor "Åreforkalkning og barnediabetes" med undertittel lyder: "Oppfølging av barn med diabetes". Opplysningene i skrivet må da endres noe, slik at de er bedre tilpasset den nye overskriften.

Setningen "Rundt 80 % av de som deltar i den studien har minst en risikofaktor for åreforkalkning" synes unødvendig, og bes strøket, da det vel må flere risikofaktorer til for at de skal være utslagsgivende i vesentlig grad.

På bakgrunn av redegjørelsen i brevet fra prosjektlederen finner komiteen å kunne godta at kontrollgruppen rekrutteres blant venner og bekjente, men mener at henvendelsen bør gå gjennom barnas foreldre og ikke gjennom barna. Barn med diabetes kan oppgi navn på venner til sine foreldre. Foreldre kan deretter kontakte vennenes foreldre med spørsmål om deres barn kan delta som kontrollgruppe i prosjektet.

I informasjonskrivet til kontrollgruppen er avsnittet som innledes med setningen "Du deltar allerede i studien 'Barnediabetes og kvalitet'" kommet med ved en feiltakelse, og bes strøket.

Komiteen ber om at prosjektet sendes inn til komiteen til ny vurdering hvert 20. år, slik prosjektlederen også selv foreslår i sitt brev.

Komiteen går ut fra at ovennevnte merknader tas til følge, og har da ingen innvendinger mot at studien blir gjennomført. Den ber om å få reviderte informasjonskriv til orientering.

Med vennlig hilsen



Knut Engedal  
Professor dr.med.  
Leder



Ida Nyquist  
sekretær

## *Vedlegg II Infoskriv til deltakere*



**Til barn og ungdom med diabetes  
og deres foreldre**

**Oslo januar 2006**

### **Kontrollgruppe for studien "Åreforkalkning og barnediabetes"**

Vi trenger din og dine foreldres hjelp til å finne barn og ungdom som ikke har diabetes og som kan tenke seg å være med i studien som kontroll gruppe. Dette er svært viktig for å kunne finne ut om det er økning i åreforkalkning ved diabetes sammenliknet med de som ikke har diabetes.

Hvis du har noen venner eller bekjente som du tror kan være interessert i å delta i denne studien, kan du vise dem dette skrivet. Det er viktig at man ikke legger press på vennene og aksepterer et nei til å delta. Du kan gjerne spørre og ta med flere venner eller bekjente. Det er ikke forutsetning for din deltagelse i studien at du inviterer venner til å delta, du kan delta uten. Hvis noen av dine venner er interessert i å delta, be dem kontakte oss, så vil vi sende dem ytterligere informasjon og samtykkeerklæring. Husk at barn yngre en 16 år trenger samtykke fra sine foreldre til å delta i en studie som denne.

## **ÅREFORKALKNING OG BARNEDIABETES**

Norge er blant de land i verden med høyeste forekomst av type-1 diabetes (insulinkrevende sukkersyke). Det er i Norge ca 2000 barn og unge med diabetes. I tillegg til senskader i øyne, nyrer og nerver, forekommer åreforkalkning (arteriosklerose) og sykdommer som hjerteinfarkt og hjerneslag hyppigere hos voksne mennesker med diabetes enn hos de som ikke har diabetes.

Man vet at åreforkalkningen starter i barnealderen, men hvor tidlig og hvor raskt utviklingen skjer vet man ikke. Man vet heller ikke hvor tidlig forebyggende behandling bør starte eller hvor intensive forebyggende behandling bør være.

I studien "Arteriosklerose og barnediabetes" ønsker vi å finne ut hvor tidlig man kan se tegn til åreforkalkning hos barn og ungdom med diabetes og hvor raskt den utviklingen skjer. Vi ønsker videre å finne ut om barn og ungdom med diabetes har mer åreforkalkning enn sine jevnaldrende som ikke har diabetes. Vi ønsker i tillegg å kartlegge forekomsten av kjente risikofaktorer for åreforkalkning hos barn og ungdom med diabetes og finne ut om de har flere og/eller annerledes risikofaktorer enn de som ikke har diabetes.

For å kunne si noe om dette, må vi også undersøke friske barn og ungdommer.

Vi har invitert barn og ungdom med diabetes fra Østlandet til å delta i studien. I tillegg trenger vi friske barn og ungdom i alderen 8-18 år.

Hvis du kunne tenke deg å delta i studien vil vi be deg kontakte oss. Vi vil da sende deg og dine foreldre nærmere informasjon om studien og hva det eventuelt vil innebære for deg, før du bestemmer deg om du vil delta.

Mer informasjon kan også fås ved å ta kontakt prosjektmedarbeider Hanna Dis Margeirsdóttir på telefon 23 01 57 82 / 48 11 96 73 eller e-mail: [h.d.margeirsdottir@medisin.uio.no](mailto:h.d.margeirsdottir@medisin.uio.no)





## **ÅREFORKALKNING OG BARNEDIABETES**

Jeg kan være interessert i å delta i studien "Åreforkalkning og barnediabetes" og ønsker mer informasjon før jeg bestemmer meg.

Deltakers navn:

Deltakers alder:

Foresattes navn:

Adresse:

Postadresse:

Telefon: Privat::

Mobil:

E-post adresse:

### Vedlegg III Blodtrykksberegning for øvre alderskvartile

Kontrollregning av øvre alderskvartiler for d- og d+.

#### Group Statistics<sup>a</sup>

Gruppe			N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Syst_BT	dimension1	d-	30	114.53	17.332	3.164
		d+	90	116.38	15.978	1.684
Diast_BT	dimension1	d-	30	65.57	10.421	1.903
		d+	90	71.60	11.390	1.201

a. percentil2 = 1,00

#### Independent Samples Test<sup>a</sup>

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Syst_BT	Equal variances assumed	.273	.603	-.536	118	.593	-1.844	3.441	-8.658	4.969
	Equal variances not assumed			-.515	46.541	.609	-1.844	3.585	-9.058	5.369
Diast_BT	Equal variances assumed	1.077	.302	-2.565	118	.012	-6.033	2.353	10.692	-1.375
	Equal variances not assumed			-2.682	53.907	.010	-6.033	2.250	10.544	-1.523

a. percentil2 = 1,00