

**Marthe Aulie**

# Fysisk aktivitet, fysisk form, intima-media tykkelse og arteriell stivhet

Tverrsnittundersøkelse av pasienter i Excadi-studien

**Masteroppgave i idrettsvitenskap**

Seksjon for idrettsmedisinske fag  
Norges idrettshøgskole, 2011



## Sammendrag

**Bakgrunn:** Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom øker ateroskleroseprosessen. Aterosklerose kan føre til innsnevninger av arterienes hulrom, slik at blodstrømmen blir redusert. For å kunne se hvor fremtredende ateroskleroseprosessen er kan en måle intima-media tykkelsen og stivheten i arteriene. Fysisk aktivitet og god fysisk form reduserer risikoen for aterosklerose. Få studier er gjort på sammenhengen mellom fysisk aktivitet/fysisk form og intima-media tykkelsen/arteriell stivhet i halsarterien. De eksisterende studiene registrerer ulike resultater og forsøkspersonene har stort aldersspenn og er tilsynelatende friske. **Hensikt:** Hensikten med studien er å se om det finnes noen sammenheng mellom fysisk aktivitet/fysisk form og intima-media tykkelsen/arteriell stivhet hos et utvalg pasienter med kjent koronarsykdom og type 2-diabetes. **Metode:** Tverrsnittsstudien er en del av en større intervensjonsstudie i samarbeid med Norges idrettshøgskole og Ullevål universitetssykehus; Exercise training in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes (Excadi). Femtito personer gjennomgikk en test av maksimalt oksygenopptak på tredemølle, svarte på spørreskjema om fysisk aktivitetsnivå og det ble tatt ultralyd av halsarterien. Arteriell stivhet ble kalkulert som distensibilitet. **Resultat:** Det ble ikke vist noen sammenheng mellom fysisk aktivitet/fysisk form og intima-media tykkelsen/arteriell stivhet på utvalget. Alder er den eneste faktoren som viste en statistisk signifikant sammenheng med IMT ( $p < 0,05$ ). **Konklusjon:** Vi fant ingen sammenheng mellom fysisk aktivitet/fysisk form og intima-media tykkelsen/arteriell stivhet. Årsaken til at det ikke ble funnet noen sammenheng kan være en stor homogenitet i gruppen, liten spredning i intima-media-, distensibilitet- og oksygenopptaksverdiene, få inkluderte og upresise målinger av fysisk aktivitet. Det er derfor behov for flere studier på området.

**Nøkkelord:** Intima-media tykkelse (IMT), arteriell stivhet, fysisk aktivitet, fysisk form, hjerte- og karsykdommer.

## Forord

Fem lange, innholdsrike studieår er ved veis ende. Glede, frustrasjon, venner og kunnskap er stikkordene. Først tre fantastiske år i ”saftbygd” Sogndal, deretter to fine avsluttende masterår på NIH, i byen min, Oslo.

Det er mange som fortjener en takk og oppmerksomhet gjennom disse årene. Jeg vil rette en stor takk til følgende personer for hjelp underveis i skriveprosessen av masteroppgaven:

- Veileder Sigmund A. Anderssen for god og meningsfull veiledning
- Deltagerne som har vært tilknyttet prosjektet
- Rune Byrkjeland og Ida Unhammer Njerne som alltid har vært tilgjengelige for å svare på spørsmål
- Elisabeth Edvardsen for opplæring på lungefysiologisk laboratorium på Ullevål
- Lars Amund Toftegaard for godt samarbeid ved trening og testing av pasienter og gode diskusjoner
- Veronika K. Harder og Mario Gaarder for hjelp med utregning og forståelse av arteriell stivhet
- Kontoret, med ”trivsling” og useriøse samtaler
- Venner som har fått tankene over på andre ting enn masteroppgave
- Mamma og pappa og resten av familien som alltid har stilt opp og hatt troen på at jeg skal dra i land oppgaven

Marthe Aulie

Oslo, mai 2011

## Tabelloversikt

<b>Tabell 2.1:</b> Oversikt over studier om sammenhengen mellom FA og IMT.....	19
<b>Tabell 2.2:</b> Oversikt over studier om sammenhengen mellom FA og arteriell stivhet... 25	
<b>Tabell 2.3:</b> Oversikt over studier om sammenhengen mellom FF og arteriell stivhet... 27	
<b>Tabell 3.1:</b> Tolkning av fysisk aktivitet indeks grupper.....	32
<b>Tabell 4.1:</b> Deskriptiv statistikk av deltagerne. Resultatene presenteres som gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ), median og variasjonsbredden (min-maks). ..	35
<b>Tabell 4.2:</b> Oversikt over gjennomsnitt ( $SD$ ) av ulike risikofaktorer innenfor de tre ulike gruppene for FA. ....	37
<b>Tabell 4.3:</b> Oversikt over variabler som ble målt ved tredemølltesten. Resultatene presenteres som gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ), median og variasjonsbredden (min-maks).....	38
<b>Tabell 4.4:</b> Oversikt over gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ) hos antall personer ( $N$ ) som ikke oppnådde kriterier (Borg og RQ) for godkjent tredemølltest.....	38
<b>Tabell 4.5:</b> Oversikt over gjennomsnitt ( $SD$ ) av ulike risikofaktorer innenfor tre ulike grupper for VO2maks. ....	39
<b>Tabell 4.6:</b> Oversikt over gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ), median og variasjonsbredden (min-maks) for IMT og utregninger av arteriell stivhet (distensibilitet).....	40
<b>Tabell 4.7:</b> Spearman ( $\rho$ ) og Pearson ( $r$ ) korrelasjonsanalyse og * justert multipl regressjonskoeffisient ( $Beta$ ) for sammenhengen mellom FA/FF og IMT. $p =$ signifikansverdien.....	40
<b>Tabell 4.8:</b> Spearman ( $\rho$ ) og Pearson ( $r$ ) korrelasjonsanalyse og * justert multipl regressjonskoeffisient ( $Beta$ ) for sammenhengen mellom FA/FF og distensibilitet. $p =$ signifikansverdien.....	41
<b>Tabell 4.9:</b> Oversikt over deltagerens karakteristika delt inn i tre aldersgrupper. Oppgitt som gjennomsnitt ( $SD$ ). ....	42

## Figuroversikt

**Figur 2.1:** Illustrasjon over halsarterien. CCA (common), bifurkaturen og ICA (internal) er tegnet inn (modifisert fra Espeland et al., 1996 s. 481)..... 17

**Figur 4.1:** Oversikt over antall (n) deltagere som bruker hvilke medikamenter for diabetes og HKS. Annen hjertemedisin inkluderer også blodtrykksenkende medisiner. 36

**Figur 4.2:** Oversikt over prosentandel deltagere i hver fysisk aktivitetsindeks..... 37

## Forkortelser

CCA	Common carotid arterie
DBT	Diastolisk blodtrykk
Excadi	Exercise training in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes
FA	Fysisk aktivitet
FF	Fysisk form
HDL	High-density lipoproteins
HKS	Hjerte- og karsykdom
ICA	Internal carotid arterie
IMT	Intima-media tykkelse
KMI	Kroppsmasseindeks
kPa	Kilopascal
LDL	Low-density lipoproteins
mmHg	Millimeter kvikksølv
SBT	Systolisk blodtrykk
VO <sub>2</sub>	Okysgenopptak

## Innhold

<b>Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
<b>Forord</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabelloversikt</b> .....	<b>5</b>
<b>Figuroversikt</b> .....	<b>6</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Innledning</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Teori</b> .....	<b>11</b>
<i>2.1 Ateroskleroseprosessen</i> .....	<b>11</b>
<i>2.2 Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom</i> .....	<b>12</b>
2.2.1 Fysisk aktivitet/inaktivitet .....	12
2.2.2 Hypertensjon .....	13
2.2.3 Lipider .....	13
2.2.4 Overvekt og fedme .....	13
2.2.5 Diabetes.....	14
2.2.6 Røyking .....	15
2.2.7 Metabolsk syndrom .....	15
2.2.8 Hemostase .....	16
<i>2.3 Intima-media tykkelse</i> .....	<b>16</b>
2.3.1 IMT og fysisk aktivitet.....	19
2.3.2 IMT og fysisk form .....	22
<i>2.4 Arteriell stivhet</i> .....	<b>23</b>
2.4.1 Arteriell stivhet og fysisk aktivitet .....	25
2.4.2 Arteriell stivhet og fysisk form .....	26
<i>2.5 Problemområde</i> .....	<b>28</b>
2.5.1 Problemstillinger .....	28
<b>3 Metode</b> .....	<b>29</b>
<i>3.1 Studieutvalg</i> .....	<b>29</b>
3.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier .....	30
<i>3.2 Variabler og instrumenter</i> .....	<b>30</b>
3.2.1 Fysisk form.....	31
3.2.2 Fysisk aktivitet .....	31



3.2.3 IMT og arteriell stivhet .....	33
3.3 Databehandling og statistikk.....	33
<b>4 Resultat .....</b>	<b>35</b>
4.1 Utvalget .....	35
4.2 Fysisk aktivitet .....	36
4.3 Fysisk form .....	38
4.3.1 IMT og arteriell stivhet .....	39
4.4 IMT og FA/FF .....	40
4.5 Arteriell stivhet og FA/FF.....	40
4.6 Alder.....	41
<b>5 Diskusjon .....</b>	<b>43</b>
5.1 Utvalget .....	43
5.1.1 Fysisk aktivitet og fysisk form .....	43
5.1.2 IMT og arteriell stivhet .....	44
5.2 IMT og fysisk aktivitet .....	45
5.3 IMT og fysisk form .....	47
5.4 Arteriell stivhet og fysisk aktivitet .....	49
5.5 Arteriell stivhet og fysisk form .....	51
5.5.1 FA/FF og IMT/arteriell stivhet.....	52
5.6 Begrensninger .....	52
5.6.1 Studiedesign .....	52
5.6.2 Risikofaktorer og medikamenter .....	53
5.6.3 Målevariabler .....	53
<b>6 Konklusjon.....</b>	<b>55</b>
<b>Referanser.....</b>	<b>56</b>
<b>Vedlegg .....</b>	<b>63</b>

# 1 Innledning

Trettiseks prosent av de som døde i Norge i 2006, døde av hjerte- og karsykdommer (HKS). Den totale hjerte -og kardødeligheten har siden 1970-tallet sunket i alle aldersgrupper, men en vet ikke om det her i landet kommer av at det er færre som får HKS, eller om det er fordi overlevelsesraten har blitt høyere (Helsedirektoratet, 2009b). På verdensbasis var 30 % av alle dødsfall i 2005 grunnet HKS, og en kan regne med at dette vil stige i årene som kommer og det er derfor viktig med forebygging (WHO, 2007).

HKS omfatter sykdommer i selve hjertet, kransarteriene og det perifere karsystemet (Anderssen & Hjermann, 2000). Den vanligste årsaken til koronar hjertesykdom er forsnevring av koronararterier på grunn av aterosklerose (Sand, Haug, & Sjaastad, 2001). Fysisk aktivitet (FA) og god fysisk form (FF) er gunstig assosiert med risikofaktorer (blant annet lipidnivå, hypertensjon, insulinfølsomhet, overvekt og hemostase) for HKS (Anderssen & Hjermann, 2000).

Ultralyd av arteriene gjør det mulig å undersøke hvor fremtredende ateroskleroseprosessen er. Ofte er det halsarterienes intima-media tykkelse (IMT) som blir undersøkt for å måle graden av aterosklerose (Lakka et al., 2001). Det er også mulig å måle halsarteriens stivhet, som et mål på hvor fremtredende ateroskleroseprosessen er. Det finnes flere måter å måle arteriell stivhet på, og disse innebærer pulse-wave velocity, augmentasjonsindeks og utregning av parameterne distensibilitet, komplians og Youngs modulus (Binder et al., 2006; Mattace-Raso et al., 2006; Reneman, Meinders, & Hoeks, 2005).

Lite forskning er gjort på sammenhengen mellom IMT og FA/FF og arteriell stivhet og FA/FF hos personer som har en kjent koronarsykdom samt type 2- diabetes. Denne oppgaven vil belyse dette temaet. Data vil bli hentet fra studien Exercise training in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes (Excadi).

## 2 Teori

### 2.1 Ateroskleroseprosessen

Hjerte- og karsykdommer (HKS) er den sykdommen flest mennesker dør av (Libby, 2002; Crawford, DiMarco, & Paulus, 2010). Den vanligste årsaken til koronar hjertesykdom er forsnevring av koronararterier på grunn av aterosklerose. Aterosklerose er en sykdomsprosess i arteriene, som er progressiv og kan ende med innsnevring av arterienes hulrom, slik at blodstrømmen blir redusert (Sand et al., 2001). Aterosklerose skjer i store til medium store elastiske og muskulære arterier, de små arteriene blir sjelden påvirket (Crawford et al., 2010).

Arterieveggen er elastisk (Sand et al., 2001) og bygd opp av tre lag: tunica intima, tunica media og tunica externa. Intima er det innerste laget (mot lumen) og består av et sammenhengende lag plateepitel, endotel. Media er det midterste og tykkeste laget. Externa er et bindevevslag som ofte går gradvis over i det omgivende bindevevet (Dahl & Rinvik, 1999).

I første omgang er det intima som blir angrepet. Lipider som blir lagret i intima kan utvikle seg til tydelige plakk når inflammatoriske celler, makrofager, går inn i åreveggen, tar opp lipidene og setter i gang en betennelsesprosess som inkluderer fibrose. Områdene ved deling av arteriene er spesielt sårbare (Amundsen, Slørdahl, Ståhle, & Cider, 2009). De kliniske symptomene for aterosklerose er trolig mindre relatert til plakkutvikling og vekst, men heller mot degenerasjon og ruptur av etablert plakk. Plakkvekst av lipidopphopning og fibrose gir sjelden vekst til lesjoner store nok til å begrense blodstrømmen (Crawford et al., 2010). Ruptur av plakk er ofte en utløsende årsak til akutt koronarsykdom. Trombocytter og koaguleringsystemet blir aktivert av eksponering av de trombogene massene inne i plaket, og det dannes en trombe som tetter igjen blodkaret, helt eller delvis, reduserer blodstrømmen og gir iskemi. Hjertecellene får ikke oksygen, noe som fører til at disse dør (Amundsen et al., 2009).

Konsekvensene av en aterosklerotisk forsnevring av koronararteriene er først og fremst avhengig av i hvilken grad andre arteriegrener kan overta blodforsyningen av området som er truet. Dersom forsnevringen ikke sitter i en hovedarterie, og dessuten utvikles langsomt, vil naboarterier øke sin blodføring. Aterosklerosen vil da kanskje aldri medføre plager for personen (Sand et al., 2001).

Selv om ateroskloseprosessen er lokalisert i intima, blir ikke de andre lagene av arterieveggen upåvirket. Media bak plakk viser ofte atrofi, med tap av glatte muskelceller, noe som fører til at arterien utvides. Remodellering av media oppstår for å forstørre åren for å tilpasse seg plakk, og for å vedlikeholde dimensjonen på lumen. Som et resultat av dette ser arterien tilnærmet normal ut på angiografi evaluering selv om ateroskloseprosessen kan ha kommet langt. Av den grunn bør nye metoder som viser aktuell plakk framfor lumen bli brukt. Dette kan være ultralyd, termografi og magnetresonans (Crawford et al., 2010).

## **2.2 Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom**

HKS i familien samt risikofaktorer som fysisk inaktivitet, røyking, høyt blodtrykk, dyslipedemi som høyt kolesterol, overvekt/fedme og diabetes gir økt risiko for koronarsykdom (Amundsen et al., 2009).

### **2.2.1 Fysisk aktivitet/inaktivitet**

Fysisk aktivitet (FA) blir definert som enhver kroppslig bevegelse initiert av skjelettmuskulatur som resulterer i en vesentlig økning i energiforbruket utover hvilenivå (Strømme, 2002).

Fysisk form (FF) er et overordnet begrep som kan defineres som en persons totale yteevne i FA. En persons maksimale evne til å transportere og forbruke oksygen under fysiske anstrengelser er definisjonen på aerob kapasitet (Strømme, 2002).

Fysisk inaktivitet er en risikofaktor for utvikling av HKS (Anderssen & Hjermann, 2000; Blair et al., 1989). På grunnlag av en meta-analyse ble det funnet at de som er fysisk inaktive har dobbelt så stor risiko for å utvikle koronar hjertesykdom sammenlignet med dem som er fysisk aktive (Powell, Thompson, Caspersen, & Kendrick, 1987).

### **2.2.2 Hypertensjon**

Hypertensjon er en uavhengig risikofaktor for hjerte- og karsykdommer (Börjesson, Kjeldsen, & Dahlöf, 2009). Ubehandlet hypertensjon fører til sekundære karforandringer som fortykkelse av karveggen, nedsatt endotelfunksjon og er dermed avgjørende for utviklingen av aterosklerose. Hypertensjon fører også til hypertrofi av venstre hjertekammer (Börjesson et al., 2009), fordi det blir en større arbeidsbelastning på hjertet på grunn av at blodet må pumpes ut mot en større motstand (Sand et al., 2001). Det gir en konstant belastning på endotelet (Tegos, Kalodiki, Sabetai, & Nicolaidis, 2001).

De som er fysisk inaktive har 30 % større risiko for å utvikle hypertensjon sammenlignet med dem som er fysisk aktive (Strømme, 2002). Gjentatt FA kan være et middel for å senke blodtrykket (Börjesson et al., 2009), og økt fysisk form ser ut til å beskytte mot forhøyet blodtrykk (LaMonte et al., 2000).

### **2.2.3 Lipider**

Økt nivå av low-density lipoproteins (LDL-kolesterol) (Tegos et al., 2001), very low-density lipoproteins (VLDL-kolesterol), intermediate- density lipoprotein (IDL-kolesterol) og lipoprotein (a) (LP(a)) er forbundet med høyere risiko for HKS (Björck & Thelle, 2009). Økt high-density lipoproteins (HDL-kolesterol) gir lavere risiko for HKS (Tegos et al., 2001). Totalkolesterolet er summen av LDL-, VLDL-, IDL- og HDL-kolesterol (Björck & Thelle, 2009). I en studie av Niebauer et al. (1997) ble det vist en reduksjon i total kolesterol og triglyserid nivå hos en treningsgruppe, men resultatene var ikke statistisk forskjellige fra kontrollgruppen.

Den sterkeste sammenhengen mellom FA og lipider ses ved effekten av HDL-kolesterol, og effekten er større dersom utgangspunktet er lavt. Effekten av trening viser seg også ved en reduksjon på triglyseridnivået, men en ser ikke en like stor effekt på LDL nivået (Björck & Thelle, 2009).

### **2.2.4 Overvekt og fedme**

Definisjonen på fedme er kroppsmasseindeks (KMI) på over 30, mens definisjonen på overvekt er KMI på over 25. KMI er  $\text{kg/m}^2$ , det vil si kroppsvekten i kilo delt på kvadraten av kroppslengden i meter. Det er også mulig å definere fedme ved å måle

midjeomkretsen hvor man har økt risiko for metabolske komplikasjoner dersom man har en midjeomkrets på  $\geq 94$  for menn og  $\geq 80$  for kvinner (Rössner, 2009). Det kan også være verdifullt å måle midje-hofte-ratio (omkretsen rundt midjen dividert med omkretsen rundt hoften) fordi fett rundt magen trolig er en selvstendig risikofaktor for flere sykdommer, og BMI skiller ikke mellom fett og muskelmasse. En midje-hofte-ratio på  $>1,0$  hos menn og  $>0,85$  hos kvinner indikerer abdominal fettoppbygning (WHO, 2000).

Fedme innebærer flere risikoer, men det er usikkert om syndromet i seg selv utgjør en sykdomsenhet, eller om det kun dreier seg om komplikasjoner som oppstår samtidig ved fedme. Dette kan være hypertoni, dyslipidemi og diabetes. Fysisk aktivitet vil ha stor effekt på overvekt/fedme ettersom FA innebærer forbrenning av energi (Rössner, 2009), noe som vil redusere risikoen for aterosklerose. Selv om de overvektige personene ikke nødvendigvis går ned i vekt, kan de likevel ha nyttig effekt av FA, fordi FA har mange metabolske effekter som kan beskytte mot den negative effekten av fedme (Anderssen & Hjermann, 2000). Fysisk aktivitet i kombinasjon med kostintervensjon vil gi de beste resultatene (Skender et al., 1996) med hensyn til å endre risikofaktorene for HKS (Strømme, 2002).

### **2.2.5 Diabetes**

Diabetes mellitus er en metabolsk sykdom, som skyldes nedsatt eller manglende insulinsekresjon i forhold til behovet, eventuelt kombinert med redusert insulinvirkning (Helsedirektoratet, 2009a). Både type 1-diabetes og type 2-diabetes gir økt risiko for utvikling av HKS (Östenson, Henriksson, & Birkeland, 2009; Östenson, Birkeland, & Henriksson, 2009). Ved type 1-diabetes er det viktig å sørge for bedret blodfettprofil og lavere blodtrykk ved for eksempel trening (Östenson et al., 2009). Type 2- diabetes er forårsaket av en kombinasjon av redusert insulinsekresjon og redusert insulinsensitivitet. Over 90 % av voksne med diabetes har type 2-diabetes (Ryden et al., 2007). Type 2-diabetes karakteriseres av ulike grader av insulinresistens og relativ insulinmangel. Redusert insulinsekresjon og/eller følsomhet for insulin kan komme av arvelig disposisjon, ofte i kombinasjon med lite fysisk aktivitet og overvekt. Diabetes utløses når insulinproduksjonen ikke er tilstrekkelig til å opprettholde et normalt blodglukosenivå (Helsedirektoratet, 2009a).

Hos personer med svekket glukosetoleranse viste en seks års livsstilsintervensjon (kosthold og trening) en reduksjon i forekomsten av diabetes (Pan et al., 1997). FA øker glukoseopptaket uavhengig av insulin og vektreduksjon (Helsedirektoratet, 2009a). FA i moderat intensitet i 30 minutter per dag kan redusere forekomsten av type 2-diabetes (Bassuk & Manson, 2005). Fysisk trening påvirker risikofaktorene for hjertesykdom, både gjennom den økte insulinfølsomheten og ved å føre til bedre blodfettprofil og redusert blodtrykk (Östenson et al., 2009).

### **2.2.6 Røyking**

Røyking øker trombosefaren (Helsedirektoratet, 2009b), og dermed øker risikoen for koronar hjertesykdom hos både kvinner og menn. Koronararterienes evne til vasodilatasjon reduseres ved røyking, og det fibrinolytiske systemet vil ikke fungere optimalt. Det er også blitt sett lavere HDL-nivå og høyere triglyseridnivå hos røykere sammenlignet med ikke-røykere (Landmark, 2001). Det ble funnet i en studie at kvinner som røyker har større risiko for å få hjerteinfarkt enn menn (Prescott, Hippe, Schnohr, Hein, & Vestbo, 1998).

### **2.2.7 Metabolsk syndrom**

I begrepet metabolsk syndrom virker faktorer som magefedme, insulinresistens, dyslipidemi og hypertoni sammen. Metabolsk syndrom kan øke risikoen for å få HKS, type 2-diabetes og ulike typer kreftformer. Det finnes ulike definisjoner på metabolsk syndrom, men alle omfatter magefedme/overvekt, insulinresistens og forstyrret glukoseinsulinhomeostase, dyslipidemi og hypertoni (Hellénus, 2009).

I en studie ble det funnet positive assosiasjoner av opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer med risiko for tidlig HKS (Tjønnå, Lund Nilsen, Slørdahl, Vatten, & Wisløff, 2010). Desto mer fysisk aktive personene som hadde opphopning av risikofaktorer var, desto lavere risiko for å få HKS tidlig, og å dø av HKS.

Sammenhengen med FA og kardiovaskulære risikofaktorer viste et gradert mønster, med økt beskyttelse med økt nivå av FA. I denne studien har de som ikke var i god fysisk form 3 til 6 ganger høyere nivå av kliniske risikofaktorer enn dem som var i god fysisk form (LaMonte et al., 2000). Det ble vist at livsstilsendringer (kosthold og trening) har en god effekt på å reversere metabolsk syndrom hos menn (Anderssen, Carroll, Urdal, & Holme, 2007).

### **2.2.8 Hemostase**

Alle de mekanismene som bidrar til å stanse en blødning etter en karskade kalles for hemostase. Dersom de hemostatiske mekanismene er hyperaktive, kan det oppstå blodkoagler som igjen kan føre til hjerteinfarkt, fordi de kan blokkere blodkar (Sand et al., 2001). Fysisk aktivitet ser ut til å øke hemostatisk funksjon (Bassuk & Manson, 2003).

Fibrinogen er plasmaprotein som er produsert i leveren som er tilstede i blodet hos friske mennesker. Fibrinogen er avgjørende for oppbyggingen av platepluggen, fordi fibrinogen binder blodplatene sammen (Sand et al., 2001). Det har blitt vist at plasma fibrinogen korrelerer motsatt med maksimalt oksygenopptak (Rankinen, Rauramaa, Vaisanen, Penttila, & Uusitupa, 1994). Det ble vist en reduksjon i fibrinogennivå av trening hos eldre menn (Stratton et al., 1991). En annen studie viste at effekten av aktivitet på fritiden hadde innvirkning på fibrinogen konsentrasjon (Elwood, Yarnell, Pickering, Fehily, & O'Brien, 1993). I en studie av Hamer og Steptoe (2008) ble det sett at regelmessig gange var assosiert med lavere nivå av hemostatiske markører uavhengig av hard fysisk aktivitet hos friske menn og kvinner.

Ikke alle har funnet effekt på hemostase/fibrinogen ved FA (Anderssen & Hjermand, 2000). I en studie av el-Sayed og Davies (1995) ble det ikke funnet noen forskjell i fibrinogen konsentrasjoner etter et treningsprogram i en treningsgruppe sammenlignet med en kontrollgruppe.

### **2.3 Intima-media tykkelse**

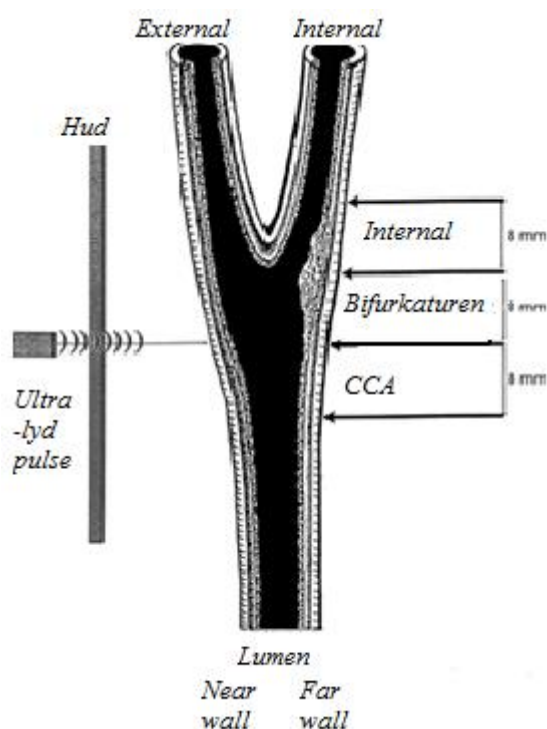
Ultralyd av arteriene gjør det mulig å undersøke hvor fremtredende ateroskleroseprosessen er (Lakka et al., 2001). Ofte er det halsarteriens intima-media tykkelse (IMT) som blir undersøkt og vurdert om den viser en aterosklerotisk risikoprofil.

Ultralyd av aterosklerose i halsarterien ser ut til å være en reliabel, valid og kostnadseffektiv metode for både kliniske forsøk (Salonen & Salonen, 1993) og populasjonsstudier (Espeland et al., 1996). Ultralyd er å foretrekke framfor arteriografi, fordi ultralyd er smertefritt, har ingen risiko for personen, og man kan finne aterosklerose som en økning i arterieveggen før det blir en synlig reduksjon i lumens



diameter (Stensland-Bugge, Bønaa, & Joakimsen, 1997). I tillegg kan ultralyd brukes hos personer som ikke har noen symptomer på sykdom, det kan gjennomføres ofte og er lite kostbart (Salonen & Salonen, 1993).

Bruken av ultralyd er kritisk med tanke på presisjonen av målingene. I en studie av Stensland-Bugge et al. (1997) ble det funnet at presisjonen av målinger av IMT hos ulike testpersoner var avhengig av nivået av IMT. Desto mer IMT, desto dårligere presisjon. Ved lavere nivå av IMT ble ultralyd av halsarterien målt uten systematisk forskjeller mellom testpersonene (Stensland-Bugge et al., 1997). Det er forskjell i hvordan IMT blir målt i ulike studier. IMT kan bli målt i common carotid arterie (CCA), i bifurkaturen eller i begynnelsen av internal carotid arterie (ICA (Figur 2.1)) (Touboul et al., 2007). Reproduserbarheten var bedre i CCA enn i bifurkaturen (Stensland-Bugge et al., 1997).



**Figur 2.1:** Illustrasjon over halsarterien. CCA (common), bifurkaturen og ICA (internal) er tegnet inn (modifisert fra Espeland et al., 1996 s. 481).

Noen måler near og far wall av halsarterien, mens andre kun måler far wall IMT (Grobbee & Bots, 1994). Det er å foretrekke å måle IMT i far wall framfor kun near wall, dette fordi IMT verdier i near wall er mindre reliable (Touboul et al., 2007). Selv om det i noen studier ser ut til at near wall CCA IMT kan systematisk underestimere

den sanne IMT, kan det likevel virke som om det reflekterer tilstedeværelsen av aterosklerose andre steder i det arterielle systemet like sterkt som far wall IMT målinger gjør (Bots, de Jong, Hofman, & Grobbee, 1997). Dersom det blir tatt målinger i near wall, bør IMT bli målt separert i far wall i tillegg (Touboul et al., 2007). Funnene i studien til Bots et al., (1997) antyder at near wall IMT av CCA gir minst like godt estimat av kardiovaskulær risiko og tilstedeværelse av aterosklerose i arteriene av lavere ekstremiteter som far wall målinger.

Målinger av CCA IMT ser ut til å være mer reliabelt og mindre vanskelig enn målinger i andre segmenter av halsarterien. På en annen side er CCA mindre sensitiv til lokal aterosklerose enn ICA og bifurkaturen (Grobbee & Bots, 1994).

Utvikling av aterosklerotiske lesjoner i halsarterien oppstår relativt sent i livet, og aterosklerose viser seg senere i CCA enn ICA eller i bifurkaturen. I studier av generalisert aterosklerose, kan lavere grad av CCA IMT indikere tilstedeværelse av aterosklerose i andre arterier hvor aterosklerose oppstår tidligere i livet (Grobbee & Bots, 1994).

I en studie av Ebrahim et al. (1999) ble det funnet at plakk var vanlig hos både menn og kvinner, og tilstedeværelsen av plakk var sterkt assosiert med kardiovaskulære risikofaktorer og vanlige kardiovaskulære symptomer og sykdom (Ebrahim et al., 1999). Etter ett visst nivå av CCA IMT fortykning, er tilstedeværelse av plakk den viktigste avgjørende faktoren av målingen. Den eksakte tykkelsen hvor målingene reflekterer plakk fortykning heller enn en mer global tykning av halsarterieveggen, er vanskelig å vurdere og kan varierer i henhold til alder og kjønn. Men det kan se ut til at når IMT er på over 0.90mm er tilstedeværelsen av lokal plakk formasjon sannsynlig (Grobbee & Bots, 1994).

Det er i ulike studier brukt ulike måleverdier for å presentere IMT verdiene som er funnet. Det er blitt brukt gjennomsnitts IMT, maksimal IMT og en sammensetning av målinger fra venstre og høyre side. IMT verdier tatt fra venstre halsarterie kan ha høyere verdier enn den høyre, og derfor kan det være lurt å beregne gjennomsnittet av disse to sidene (Touboul et al., 2007). Presisjonen av assosiasjonene økte når man brukte en

IMT måling som var basert på gjennomsnittet av mange målinger og også gjennomsnittet for både near og far wall målinger (Bots et al., 1997).

### 2.3.1 IMT og fysisk aktivitet

Tabell 2.1 gir en oversikt over tverrsnittstudier relatert til FA og IMT målt i halsarterien. I de fleste studiene som omhandler IMT og FA benyttes spørreskjemaer som metode for å måle fysisk aktivitetsnivå. Spørreskjemaer er den vanligste metoden for å registrere FA, men for å redusere de metodefeilene som spørreskjemaer har, kan det brukes objektive metoder, slik som for eksempel akselerometere (Hagströmer & Hassmén, 2009).

Det er forskjellige måter IMT har blitt målt på og definert som, noe som kan gjøre det vanskelig å sammenligne studier. Det er kun tatt med tverrsnittstudier, noe som gjør det vanskelig å trekke konklusjoner og å finne årsak-virkning sammenhenger.

**Tabell 2.1:** Oversikt over studier om sammenhengen mellom FA og IMT.

Studie	Deltagere	Hvordan måle FA	Hvordan måle IMT	Resultat	Merknader
Folsom et al., 1994	15800 menn og kvinner, 45-64 år fra fire ulike steder i USA. HKS ble ekskludert.	FA ble vurdert ved et intervju basert spørreskjema. Delt inn i tre kategorier; FA på arbeid, i fritid og idrett.	Tre segmenter ble målt: CCA, bifurkaturen og ICA. Begge sider ble analysert. Totalt seks målinger og gjennomsnittet av disse ble kalkulert.	Redusert IMT ved FA på arbeid, ingen signifikante sammenhenger på IMT i fritid eller idrett.	Justert for hypertensjon og plasma-lipider, alder, røyking, KMI, LDL og HDL.
Pauletto et al., 1999	97 hypertensiv og 27 normotensive kontroller. Menn og kvinner 18-45 år.	FA kategorisert i fire grupper; inaktiv, lite aktiv, middels og veldig aktiv.	Høyre og venstre far wall av CCA, bifurkaturen og ICA. I hvert segment blir m-IMT og M-IMT analysert.	De som var i de aktive gruppene hadde høyere m-IMT og M-IMT sammenlignet de som var sedate, på alle tre måle-områdene.	Justert for alder, kjønn, HF, KMI, triglyserider, SBT og DBT.
Schmidt-Trucksäss et al., 1999	51 menn fra 16-78 år. Ingen hadde store vaskulære sykdommer.	Spørreskjema. Intensitet og varighet. Minimal, lett, moderat, mye arbeidsbelastning.	Høyre far wall av CCA. Gjennomsnittet av tre påfølgende målinger ble brukt i analysene.	IMT korrelerte ikke signifikant med ukentlig energiforbruk.	Justert for alder, HF og KMI.

Casiglia et al., 2000	97 mannlige og kvinnelige hypertensive, 18-45 år og 27 kontroller.	Kategorisert som inaktive eller aktive. Aktive ble definert som deltagelse i FA minst en gang i uka i de siste to måneder. De aktive delte i tre kategorier etter hvor mye de trente.	m- og M-IMT var målt i høyre og venstre far wall CCA, bifurkaturen og ICA.	Fysisk aktive hadde høyere IMT enn inaktive.	Justert for alder, kjønn og KMI, samt SBT hos hypertenikere
Kronenberg et al., 2000	1778 personer. Gjennomsnittsalder 48 og 49 år. Ingen hadde HKS.	Intervju om FA. intervjuerne kategoriserte aktiviteter etter intensitet, varighet, frekvens og tid.	Målinger CCA, bifurkaturen og ICA. 6 segmenter. M-IMT brukt i videre analyser.	Ingen signifikant sammenheng mellom FA og IMT.	Justert for alder, drikke-, røykevaner, utdanning- og inntektsnivå, og postmenopausal status og østrogennivå hos kvinner.
Stensland-Bugge et al., 2000	3128 menn og kvinner. Normal middelaldrende befolkning i Tromsø.	Selvtutfyllende spørreskjema. Aktivitet gradert fra 1-4. Kategori 3 og 4 ble slått sammen i analysene.	Near og far wall av CCA og far wall av bifurkaturen. m-IMT fra 3 forhåndsvalgte bilder.	FA på fritiden var assosiert med lavere IMT hos menn.	Justert for alder, SBT, total kolesterol, HDL, KMI.
Hurwitz og Netterstrøm 2001	121 menn og kvinner, gjennomsnittsalder henholdsvis 45 og 44 år.	Spørreskjema om helse, livsstil og miljø, hvor spørsmål om FA i fritid og arbeid var inkorporert.	Høyre og venstre CCA og bifurkaturen ble målt. Venstre IMT, M-IMT, IMT i CCA og m-IMT ble brukt i analysene.	M-IMT og venstre IMT var signifikant korrelert med FA i fritid hos menn. CCA IMT var signifikant korrelert med FA i arbeid hos menn.	Justert for alder.
Lakka et al., 2001	854 menn fra 42-60 år.	Spørreskjema om FA; energiforbruk, varighet, frekvens og intensitet. FA kategorisert etter type. Vurdert ved baseline	Venstre og høyre CCA. M-IMT, plakkehøyde, overflateruhet og m-IMT ble brukt i analysene.	FA viste ingen statistisk sammenheng med progresjon av IMT.	Justert for alder og røyking.

Stensland-Bugge et al., 2001	6408 menn og kvinner. 25-84 år. Normalbefolkning i Tromsø.	Spørreskjema om FA. Kategorier av FA ble gradert fra 1-4, hvor 1 var ingen aktivitet og 4 var mye aktivitet. Deretter delt i ikke aktiv eller aktiv gruppe.	IMT fra near og far wall av CCA og far wall av bifurkaturen. Mean IMT ble brukt.	Det ble funnet en reduksjon av IMT hos menn ved FA.	Justert for alder, kjønn, BT, total kolesterol, HDL, triglyserid, KMI og røyking.
Luedemann et al., 2002	1632 menn og kvinner, 45-70 år. Ikke HKS.	FA definert som å ha deltatt i FA i minst 1 time per uke i løpet av en sommer og vintersesong. Delt inn i tre livsstilskategorier basert på kosthold og FA.	CCA, bifurkaturen, ICA og ECA, ble undersøkt for både plakk og stenose. Mean far wall IMT av CCA ble brukt i analysene.	FA og optimal diett assosiert med redusert risiko for IMT hos personer som aldri har røyket.	Justert for alder, kjønn, hypertensjon, diabetes, alkohol og røyking.
Nordstrom et al., 2003	500 personer, 40-60 år. Ikke HKS.	FA vurdert ved tre eksaminasjoner; mengde og intensitet. Delt inn på grunnlag av dette i lav, moderat og hard FA.	Gjennomsnitt av far wall av venstre og høyre CCA.	FA under fritid var motsatt assosiert med økning i IMT.	Justert for alder og kjønn, KMI, blodtrykk, kolesterol, hvile HF, diabetes.
Kozakova et al., 2007	166 menn og 266 kvinner, gjennomsnittsalder henholdsvis 42 og 44 år. Tilsynelatende friske.	Beregninger av FA ble vurdert av actigraph (akselerometer). Akselerometeret skulle være på i 7 dager, inkl. en helg. Kun dager hvor akselerometeret var brukt i minst 10 timer ble brukt i analysene.	IMT: høyre og venstre CCA, bifurkaturen og ICA. m-IMT ble brukt i analyser.	FA viste ingen sammenheng med IMT.	Justert for røyking og hos kvinner – menopausal status.
Sandrock et al., 2008	101 friske menn mellom 55 og 75 år.	50 fysisk inaktive menn - vært inaktive i minst 30 år, med mindre enn to FA økter i måneden. 51 aktive med minst tre FA økter i uka i over 30 år. Evaluert ved spørreskjema.	Bilder av både høyre og venstre halsarterie. I tillegg lokalisert fortykning sett som plakk.	Ingen signifikante forskjeller i IMT.	Justert for de målte parametere, som alder, KMI, BT, røyking, lipidnivå og medikamentbruk.

---

Forkortelser: KMI = kroppsmasseindeks, SBT = systolisk blodtrykk, DBT = diastolisk blodtrykk, HF = hjertefrekvens, LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein, m-IMT = gjennomsnittlig IMT, M-IMT = maksimal IMT, CCA = common carotid arterie, ICA = internal carotid arterie

De fleste som undersøkte sammenhengen mellom IMT og FA hadde kun mål på fysisk aktivitet, men Kroneberg et al., (2000) brukte i tillegg ett mål på fysisk inaktivitet, som var tid brukt på å se på TV per dag. Studiene brukte ulike spørreskjemaer og ulik tidsbruk benyttet ved FA. I én studie ble det bare spurt om personene har drevet med FA i minst en time per uke og dette ble kategorisert i tre livsstilsgrupper basert på kostholdsmønster (Luedemann et al., 2002). Kozakova et al., (2007) baserte seg på akselerometer (objektivt mål) som mål på FA. Sandroock et al., (2008) hadde i tillegg til å dele deltagerne inn i inaktive og aktive gjennomført en test av maksimalt oksygenopptak ( $VO_{2maks}$ ) slik at de fikk et objektivt mål på deres fysiske form. Resultatene antydte at personene med høyest oksygenopptak var de samme som var i fysisk aktiv gruppen.

### **2.3.2 IMT og fysisk form**

Det har blitt publisert noen tverrsnittstudier om IMT i halsarterien og FF. Kun én av disse artiklene har inkludert personer med HKS, i de andre studiene er personer med HKS ekskludert.

Rauramaa et al., (1995) fant en gunstig sammenheng mellom IMT i bifurkaturen og  $VO_{2maks}$ . Det var ingen signifikante sammenhenger mellom oksygenopptak og IMT CCA. I denne studien var det 61 av 163 personer som hadde HKS. Alder og andel røykere var likt hos personer med HKS og personer uten HKS. Mange av verdiene som ble målt var høyere hos personer med HKS enn dem som ikke hadde HKS, blant annet KMI, plasma insulin, triglyserid, blodtrykk samt  $VO_{2maks}$ . Forsøkspersonene ble delt inn i kvartiler etter  $VO_{2maks}$  og det ble funnet at desto høyere formkategori en var i, desto lavere IMT verdier hadde personen. Disse forskjellene forble signifikante etter å ha kontrollert for alder, plasmafibrinogen, plasma insulin, serum LDL og HDL kolesterol, SBT, røyking, mettett fettinntak, KMI, helsestatus og ST-segment senking ved test. FF var motsatt assosiert med IMT i bifurkaturen, mens ingen sammenheng ble observert mellom  $VO_{2maks}$  og IMT CCA (Rauramaa, Rankinen, Tuomainen, Vaisanen, & Mercuri, 1995).

Personer med HKS ble ekskludert fra studien til Lakka et al. (2001). Resultatene fra denne studien stemmer overens med det Rauramaa et al. (1995) fant; en gunstig sammenheng mellom  $VO_{2maks}$  og IMT (Lakka et al., 2001). Dette var gjeldene både ved

baseline og etter 4 år. Resultatene av studien rapporterer at desto bedre  $VO_{2maks}$  man har, desto mindre progresjon av IMT.

I en studie hvor 29 friske personer i 20-40 års alderen ble rekruttert, ble det funnet at en høy treningskapasitet grunnet en fysisk aktiv livsstil var assosiert med høy koronar og perifer arterie funksjon, ved at de med god FF hadde lavere nivå av IMT, noe som indikerer en tidlig beskyttende rolle av fysisk trening for kardiovaskulær helse (Hägg, Wandt, Bergström, Volkmann, & Gan, 2005). I denne studien er det få deltagere, noe som gjør den lite overførbar til flere personer.

Menn med hypertensjon, (Jae et al., 2007), ble delt inn i tre grupper etter hvor god fysisk form de var i. Det ble funnet at personer som var i en av de to øverste formkategoriene hadde signifikant lavere risiko for aterosklerose i halsarterien målt ved IMT enn dem som var i den laveste formkategorien. Dette betyr at nivået av IMT var lavere hos dem med god FF, altså mindre risiko for åreforkalkning. Disse forskjellene eksisterte etter å ha justert for alder, røyking, KMI, systolisk blodtrykk, total kolesterol/HDL ratio, antihypertensive medikamenter, fibrinogen, hjertefrekvens og diabetes.

En nylig publisert studie hadde som hensikt å evaluere sammenhengen mellom FF og IMT hos middelaldrende og eldre koreanske menn mellom 40-81 år (Lee, Jae, Iribarren, Pettee, & Choi, 2009). Personer med HKS ble også her ekskludert fra studien, men personer som hadde diabetes mellitus ble ikke ekskludert. Jo bedre FF en person hadde, desto lavere nivå aterosklerose, målt som IMT, ble funnet også etter å ha justert for alder, røyking, KMI, høyt kolesterol, hypertensjon og diabetes mellitus (Lee et al., 2009).

## **2.4 Arteriell stivhet**

Arteriell stivhet beskriver stivheten av arterieveggen (Claridge et al., 2009). Ved arteriell stivhet vil det arterielle blodtrykket nå høye verdier når hjertet pumper ut blod, mens det vil falle hurtig under diastolen (Arnett, Evans, & Riley, 1994; Sand et al., 2001). På grunn av dette blir pulstrykket stort. Pulstrykk er forskjellen mellom det systoliske og det diastoliske trykket (Sand et al., 2001). Arteriell stivhet er en tidlig indikator på at den vaskulære helsen er nedsatt (Laurent et al., 2006).

Det finnes flere måter å måle arteriell stivhet på. Disse innebærer pulse wave velocity (Mattace-Raso et al., 2006), augmentasjonsindeks (Binder et al., 2006), samt utregning av parameterene distensibilitet, komplians og Youngs modulus (Reneman et al., 2005). De tre utregnede parameterene blir ofte kalt lokal arteriell stivhet fordi en måler overfladiske arterier ved å bruke ultralyd. Det er gjerne halsarteriens stivhet som blir målt på denne måten. Måling av stivhet i halsarterien kan gi viktig informasjon ettersom halsarterien er et sted hvor det ofte viser seg aterosklerose (Laurent et al., 2006). I denne oppgaven vil parameteren distensibilitet bli belyst, en elastisitetsberegning foretatt ved ultralyd lokalt i halsarterien.

Distensibilitet er en faktor som forteller om den mekaniske belastningen på arterieveggen. En lavere distensibilitet reflekterer mer stivhet i årene og distensibilitet reduseres med alder (Reneman et al., 2005). En formel som ofte blir brukt for å uttrykke distensibilitet, og som antar at arterien har et sirkulært tverrsnitt ser slik ut:

$$(\Delta A/A)/\Delta p = \{[(d + \Delta d)^2 - d^2]/d^2\}/\Delta p \quad (\text{kPa}^{-1})$$

Hvor  $\Delta A$  er endring i areal,  $\Delta p$  er pulstrykk,  $d$  er diastolediameter i arterien og  $\Delta d$  er endring i diameter fra systole til diastole (Margeirsdottir, Stensaeth, Larsen, Brunborg, & Dahl-Jørgensen, 2010). Distensibilitet er avhengig av å måle pulstrykk lokalt på det stedet man beregner distensibilitet. Ettersom det er vanskelig å måle blodtrykk noninvasivt på halsarterien har det ført til at man måler blodtrykk på armen til personen (Reneman et al., 2005). Waddel et al., (2001) har undersøkt om det finnes noen forskjeller mellom målinger av brachial- og halspulstrykk. Det ble funnet at forskjellen var 8 mmHg høyere pulstrykk hos friske personer og 2,6 mmHg høyere pulstrykk hos personer med koronarsykdom ved målinger i halsarterien. Dette viser at distensibilitet kan ha blitt underestimert i studier som måler blodtrykk i brachialarterie framfor halsarterie, når en måler distensibilitet i halsarterien.

Hos personer som hadde kardiovaskulære risikofaktorer med høy risiko for utvikling av aterosklerose ble det funnet at IMT og arteriell stivhet ville øke (Alan et al., 2003). Også Simons et al., (1999) fant at IMT og arteriell stivhet er markører for økt kardiovaskulær risiko hos pasienter som allerede har vaskulær sykdom eller risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom.



## 2.4.1 Arteriell stivhet og fysisk aktivitet

Noen få tverrsnittstudier er rapportert vedrørende sammenhengen mellom arteriell stivhet og FA. Det er brukt ulike metoder for å måle arteriell stivhet og det kan derfor være vanskelig å sammenligne resultatene. Av den grunn er det kun nevnt om det er mer/mindre/lik arteriell stivhet mellom ulike grupper av FA innenfor studiene uten å gå inn på måleområder for arteriell stivhet. Det er også forskjellige måter å måle FA på, og alle tverrsnittsstudiene, unntatt en, bruker spørreskjemaer for å kartlegge det fysiske aktivitetsnivået.

**Tabell 2.2:** Oversikt over studier om sammenhengen mellom FA og arteriell stivhet.

Studie	Deltagere	Hvordan måle FA	Resultat	Merknader
Schmidt-Trucksäss et al., 1999	51 menn 16-78 år. Ingen hadde store vaskulære sykdommer.	Spørreskjema. Intensitet og varighet. Minimal, lett, moderat, mye arbeidsbelastning.	Høyere nivå av FA på fritiden målt ved spørreskjema ble assosiert med redusert stivhet.	Justert for alder, HF og KMI.
Tanaka et al., 2000	151 friske menn fra 18-77 år, delt inn i tre aldersgrupper.	Delt inn i tre grupper: sedate, moderat aktive (lett-moderat trening $\geq 3$ ganger i uka) og svært aktive (hard trening $\geq 5$ ganger i uka + aktive i konkurranse).	Arteriell stivhet hos de utholdenhetstrete middelaldrene og eldre var 20-35 % lavere enn hos sedate og middels aktive mennene i samme aldersgruppe. Det var ingen signifikante forskjeller innad i gruppene sedate og middels aktive.	Justert for KMI, fettvev, blodtrykk og $VO_{2maks}$ .
Schmitz et al., 2001	10644 personer. Ikke HKS. 45-64 år.	Spørreskjema. FA rangert fra lav til høy under arbeid, fritid og idrett. Videre delt inn i kvartiler for hver gruppe.	Ingen forskjell i FA og arteriell stivhet.	Justert for diastolisk arteriell diameter, DBT, pulstrykk, kjønn, etnisitet, alder, høyde, utdanning, kosthold og røyking.

Kozakova et al., 2007	166 menn og 266 kvinner, gjennomsnittsalder henholdsvis 42 og 44 år. Tilsynelatende friske.	Beregninger av FA ble vurdert av actigraph (akselerometer). Akselerometeret skulle være på i 7 dager, inkl. en helg. Kun dager hvor akselerometeret var brukt i minst 10 timer ble brukt i analysene.	FA gunstig relatert til arteriell stivhet.	Justert for røyking og hos kvinner - menopausal status.
-----------------------	---	---	--	---

Forkortelser: KMI = kroppsmasseindeks, CCA = common carotid arterie, DBT = diastolisk blodtrykk, HF = hjertefrekvens

Som vist i tabell 2.2 antydes det at høyere nivå av FA på fritiden målt ved spørreskjema (Schmidt-Trucksäss et al., 1999) og akselerometer (Kozakova et al., 2007) blir assosiert med redusert stivhet. I disse to studiene, ble det som tidligere nevnt, ikke funnet noen sammenheng mellom FA og IMT. Fordelen med studien til Kozakova et al., (2007) er at FA ble målt med objektiv metode. Med andre ord kan det være at FA nivået blir målt mer korrekt.

Tanaka et al., (2000) rapporterte lavere arteriell stivhet hos dem som var i god FA (tabell 2.2). Arteriell stivhet var 20-30 % lavere hos de utholdenhetstrente middelaldrende mennene sammenlignet med de som var mindre aktive i samme aldersgruppe. Forskjellene mellom de yngre og eldre var mindre hos de som var utholdenhetstrente. En tverrsnittsstudie i tabell 2.2 fant ingen sammenheng mellom FA og arteriell stivhet (Schmitz et al., 2001). Det var 10 644 menn og kvinner fra 45-64 år med i studien. Det fysiske aktivitetsnivået til deltagerne ble bestemt utifra et spørreskjema som var rangert fra lavt til høyt (fire nivå) aktivitetsnivå innefor arbeid, fritid og idrett. De fleste målingene av arteriell stivhet ble først målt flere år etter at informasjon om FA ble hentet inn.

#### **2.4.2 Arteriell stivhet og fysisk form**

Det har blitt publisert noen få tverrsnittsstudier på arteriell stivhet og FF. I likhet med studiene på FA og arteriell stivhet er det brukt ulike metoder for å måle arteriell stivhet, og det vil ikke bli gått nærmere inn på de ulike metodene. Ingen av studiene har med forsøkspersoner med HKS, de fleste har sedate eller trente friske personer som forsøkspersoner. En studie har med noen deltagere med hypertensjon.

**Tabell 2.3:** Oversikt over studier om sammenhengen mellom FF og arteriell stivhet.

Studie	Deltagere	Hvordan måle FF	Resultat	Merknader
Vaitkevicius et al., 1993	146 friske sedate menn og kvinner, 21-96 år. 14 utholdenhets-trente menn over 54 år.	VO <sub>2maks</sub> ble målt på en modifisert Balke protokoll på tredemølle.	Arteriell stivhet motsatt relatert til VO <sub>2maks</sub> . Lavere arteriell stivhet hos utholdenhets-trente eldre menn enn sedate eldre menn.	Justert for alder, kjønn, KMI og innbyrdes faktorer.
Tanaka et al., 1998	53 friske kvinner. Delt inn i sedate og FA postmenopausal eller premenopausal kvinner.	Kom i FA gruppen om deltatt i uth.trening i de to siste årene og deltok i konkurranser. VO <sub>2maks</sub> ble målt på tredemølle.	Arteriell stivhet var lavere i postmenopausale FA versus postmenopausal sedate kvinner. Arteriell stivhet var signifikant relatert til VO <sub>2maks</sub> .	Justert for hormon-erstatning og alder.
Hägg et al., 2005	29 friske personer, 20-40 år.	Submaksimal sykling på ergometersykel. Delt inn i to grupper på bakgrunn av sykkeltesten: moderat og høy VO <sub>2maks</sub> gruppe.	Arteriell stivhet var motsatt korrelert til VO <sub>2maks</sub> .	Justert for alder og kjønn.
Kasikcioglu et al., 2005	30 mannlige løpere og 30 mannlige sedate.	FF målt på gradert Bruce tredemølle test.	Arteriell stivhet var lavere hos løperne enn de sedate, og stivhet indeks var lavere hos løperne enn de sedate.	
Binder et al., 2006	201 menn uten kjent koronar hjertesykdom. 26-84 år.	Symptombegrenset gradert tredemølle test.	Arteriell stivhet var signifikant assosiert med VO <sub>2maks</sub> .	Justert for HF og høyde, alder og KMI. Risikofaktorer for HKS og medikamenter var justert for.

Forkortelser: KMI = kroppsmasseindeks, HF = hjerterefrekvens, HKS = hjerte- og karsykdom

I alle studiene som ble fremstilt i tabell 2.3 ble det rapportert at arteriell stivhet var gunstig assosiert med VO<sub>2maks</sub> (Binder et al., 2006; Hägg et al., 2005; Kasikcioglu, Kayserilioglu, Oflaz, & Akhan, 2005; Tanaka, DeSouza, & Seals, 1998; Vaitkevicius et al., 1993).

Hensikten i studien til Vaitkevicius et al. (1993) (tabell 2.3) var å evaluere de aldersassosierte endringene i arteriell stivhet, men også å sammenligne de eldre utholdenhetstrete individene med yngre sedate og eldre sedate og undersøke om det var noen forskjell mellom disse i arteriell stivhet. Det ble funnet at arteriell stivhet økte ved økende alder og at  $VO_{2maks}$  ble redusert ved økende alder. Når det gjaldt de eldre utholdentrente mennene viste det seg at de hadde høyere  $VO_{2maks}$  enn dem på samme alder, men også høyere enn dem som var yngre. Resultatene i Vaitkevicius (1993) stemmer overens med funnene i en annen studie av sedate og aktive pre- og postmenopausal kvinner (Tanaka et al., 1998) som også fant at arteriell stivhet var signifikant relatert til  $VO_{2maks}$ . Resultatene stemmer også overens med funnene i en studie som i likhet med Vaitkevicius et al., (1993) hadde inkludert utholdenhetstrete personer (Kasikcioglu et al., 2005).

## **2.5 Problemområde**

Regelmessig FA og god FF har vist seg å kunne påvirke flere av risikofaktorene for aterosklerose gunstig. Av denne grunn kan en også tenke seg at IMT og arteriell stivhet vil påvirkes av FA og FF. Det er få undersøkelser vedrørende FA/FF og IMT/arteriell stivhet hos personer med kjent koronarsykdom og samtidig type 2-diabetes. Med denne bakgrunnen er det derfor interessant å se om det er noen sammenheng mellom IMT/arteriell stivhet og FA/FF hos et utvalg kvinner og menn med kjent koronarsykdom og samtidig type 2- diabetes.

### **2.5.1 Problemstillinger**

- 1) Er det sammenheng mellom intima-media tykkelsen målt i halsarterien og deltageres fysiske aktivitetsnivå eller fysiske form?
- 2) Er det sammenheng mellom arteriell stivhet målt i halsarterien og deltageres fysiske aktivitetsnivå eller fysiske form?

## 3 Metode

Masteroppgaven er en del av en større intervensjonsstudie i samarbeid med Norges idrettshøgskole og Ullevål universitetssykehus. Hovedstudien (Exercise training in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes (Excadi)) har som formål å studere effekten av ett år organisert trening hos pasienter med både koronar hjertesykdom og type 2- diabetes på metabolsk kontroll og progresjon av aterosklerose. Hovedstudien er en randomisert, åpen kontrollert studie, hvor pasientene vil bli randomisert til enten treningsgruppe eller kontrollgruppe.

Masteroppgaven er en tverrsnittundersøkelse av baselinedata til et utvalg av deltagerne i Excadi studien. I metodekapitlet vil kun metodene som er aktuelle for masteroppgaven bli redegjort for.

### 3.1 Studieutvalg

Pasientene har blitt rekruttert blant pasienter som tidligere har vært til hjerteutredning (koronar angiografi) ved Ullevål universitetssykehus. Fram til utgangen av 2010 har 63 pasienter blitt ”screenet” med  $VO_{2\text{maks}}$  test og legekonsultasjon, av disse ble elleve ekskludert fra å være med i videre baselineundersøkelser. De første 45 pasientene har tidligere vært tilknyttet et forskningsprosjekt ved Senter for klinisk hjerteforskning ved Hjertemedisinsk avdeling på Ullevål universitetssykehus (Ascet studien). De aller fleste har blitt kontaktet per brev (vedlegg 1 og 2) og deretter telefonoppringning. Noen har blitt direkte kontaktet mens de har vært på Ullevål universitetssykehus. Alle deltagerne skrev frivillig under på at de ønsket å delta i studien og de ble informert om at de hadde mulighet til å trekke seg fra studien når som helst om de måtte ønske det. Deltagerne ble informert om at alle data ville bli behandlet konfidensielt.

Pasientene møtte først opp til en ”screeningsdag” på Ullevål universitetssykehus, hvor de gjennomgikk en 30-minutters legekonsultasjon, deretter en test av maksimalt oksygenopptak på tredemølle. De som oppfylte inklusjons- og eksklusjonskriterier ble invitert til en ny testdag hvor det ble tatt blodprøver, ekko, kostregistrering og ultralydmålinger av IMT og arteriell stivhet. På slutten av denne dagen trakk pasienten en konvolutt hvor han/hun ble randomisert til enten kontroll eller treningsgruppe.

### **3.1.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier**

Følgende kriterier lå til grunn for inklusjon i studien:

- Alder 18-80 år.
- Koronarsykdom (verifisert med koronar angiografi).
- Type 2-diabetes.
- Snakker og forstår norsk.
- Bosted innenfor 1-2 timers reisevei til Norges idrettshøgskole.

Følgende kriterier lå til grunn for eksklusjon i studien:

- Alvorlige diabeteskomplikasjoner.
- Andre alvorlige sykdommer (som i stor grad påvirker pasientens helsetilstand/evne til å drive fysisk aktivitet).
- Positiv arbeids-EKG (som medfører videre henvisning til hjerteutredning).
- Har allerede et så høyt aktivitetsnivå (mengde og intensitet (for eksempel høy intensiv intervalltrening)) at det er likeverdig/overgår treningstilbudet som blir gitt i studien.
- Uegnet til å delta i en treningsstudie av diverse andre årsaker.

### **3.2 Variabler og instrumenter**

De antropometriske målingene bestod av midjeomkrets, høyde og vekt. Høyde ble målt til nærmeste hele centimeter med standardisert målebånd festet til vertikal vegg.

Pasienten var uten sko og stod oppreist med hælene inntil veggen. Blikket var rettet fremover. Vekt ble målt til nærmeste halve kilo. Pasienten var iført treningsklær og uten sko. Omtrentlig vekt for treningsklær ble trukket fra. KMI ble regnet ut ifra høyde og vekt. Midjeomkrets ble målt i nivå med hoftekammen og med målebåndet horisontalt omkring buken. Pasienten hadde armene i kors og holdt seg i motsatt skulder, slappet av og pustet normalt.

Det ble tatt fastende venøs blodprøve mellom klokken 0800 og 1000. HbA1Cc og glukose ble målt ved konvensjonelle analysemetoder. Insulin også ved rutinemetode. Blodtrykk ble målt etter ultralydundersøkelsen (side 31) hvor pasienten har forholdt seg helt rolig. Pasienten lå flatt i ryggleie med armene langs siden av kroppen. Blodtrykk måles på subjektets høyre overarm (a. brachialis). Blodtrykket ble målt en gang.

### 3.2.1 Fysisk form

Det ble gjennomført en direkte måling av  $VO_{2maks}$  ved en modifisert Balke protokoll på tredemølle (Woodway, Tyskland). Ved starten av hver testdag ble det gjennomført volum- og gasskalibrering av analysator (Vmax encore, USA). Alle forsøkspersonene gikk gjennom en tilvenning av tredemøllen og samtidig ble det bestemt hvilken hastighet personen skulle gå på. Borg skala ble forklart og deltageren fikk påmontert maske. Hastigheten på tredemøllen var 2,8 km/t, 3,8 km/t eller 4,8 km/t med en starthelning på 4 %. I de første tre minuttene ble det holdt en konstant stigning på 4 % for å få stabile nivå med hensyn til gassutvekslingen. Deretter økte helningen med 2 % for hvert minutt til maksimal helning på 20 %. Dersom forsøkspersonen ikke hadde nådd utmattelse på dette tidspunkt ville hastigheten øke med 0,5 km/t per minutt.  $VO_{2maks}$  ble definert som høyeste 20 sekunders gjennomsnitt og ble uttrykt som mL/min/kg. Det ble gjennomført en laktatprøve rett etter tredemølltesten. Dette ble gjort ved at deltagerne fikk ett lite stikk i fingeren og ett kapillærrør ble fylt med blod, for deretter å bli analysert gjennom en blodgassanalysator (Radiometer ABL 725, USA).

Kriterier for avsluttet test:

- subjektiv utmattelse, gradert ved Borg skala
- ubehag/smerter i bryst, eventuelt andre deler av kroppen
- avbrutt av lege

For å ha et mål på utmattelse ble variablene subjektiv utmattelse (Borg skala), laktatnivå og RQ (respiratorisk utvekslingskvotient) nivå målt underveis i testen.

### 3.2.2 Fysisk aktivitet

FA ble målt ved et spørreskjema (Wareham et al., 2003) ved intervju av pasienten med lege på Ullevål sykehus på screening dagen. Det var fire spørsmål om FA som refererte til aktivitet det siste året (vedlegg 3). Det første spørsmålet gikk på mengde FA på jobb med fire svaralternativer. Pensjonister ble kategorisert som om de hadde en inaktiv jobb.

Inaktiv jobb: bruker mest tid sittende på arbeidet.

Stående jobb: mest tid stående eller ved gange, men ingen hard aktivitet utenom (for eksempel frisør, vakt).

Fysisk jobb: inkluderer noe fysisk arbeid, for eksempel å håndtere tunge objekter eller bruk av verktøy (for eksempel rørlegger, rengjørere, sykepleier).

Hardt fysisk arbeid: har veldig tungt fysisk arbeid, inkludert håndtering av veldig tunge gjenstander (for eksempel havnearbeider, murer, bygningsarbeider).

I spørsmål nummer to ble det spurt om hvor mye tid i timer som ble brukt per uke for sommer og vinter separert på spørsmålene om følgende aktiviteter: gange, sykling, hagearbeid, fysisk trening og husarbeid. Tredje spørsmål var et oppfølgingsspørsmål til spørsmål to. Det ble spurt om hvor ofte disse aktivitetene i en normal uke i løpet av det siste året ble gjort så hardt at en begynte å svette eller fikk en hurtigere hjerterefrekvens. Siste spørsmål gikk på hvor mange etasjer med trapper man gikk i løpet av en vanlig dag. Utifra svarene på dette skjemaet ble deltagerne plassert i én av fire grupper; inaktiv, moderat inaktiv, moderat aktiv eller aktiv (tabell 3.1).

Vi tolket svarene fra spørreskjemaene dit hen at for å bli plassert i fysisk aktivitets indeks grupper skulle det bli tatt høyde for arbeidssituasjon og trening inkludert gange og sykling i hverdagen. Trappegang, hus- og hagearbeid ble ikke tatt med.

**Tabell 3.1:** *Tolkning av fysisk aktivitet indeks grupper.*

Variabel	Beskrivelse
Inaktiv	Inaktiv jobb og ingen aktivitet utenom
Moderat inaktiv	Inaktiv jobb med <0,5 timer aktivitet per dag <i>eller</i> stående jobb og ingen aktivitet utenom
Moderat aktiv	Inaktiv jobb med 0,5 - 1 time aktivitet per dag <i>eller</i> stående jobb med 0,5 time aktivitet per dag <i>eller</i> fysisk jobb og ingen aktivitet utenom
Aktiv	Inaktiv jobb med < 1 time aktivitet per dag <i>eller</i> stående jobb med >0,5 time aktivitet per dag <i>eller</i> fysisk jobb med noe aktivitet utenom <i>eller</i> hardt fysisk arbeid

Det ble sett at ingen deltagere havnet i inaktiv gruppen, så derfor er denne gruppen fjernet fra alle videre analyser.



### 3.2.3 IMT og arteriell stivhet

IMT og arteriell stivhet ble bestemt utifra ett og samme ultralydsystem.

Pasientene møtte fastende til målingene av IMT og arteriell stivhet. Undersøkelsene foregikk under standardiserte forhold (stille rom, komfortabel temperatur). Et Siemens Acuson Sequoia 512 (Siemens Acuson; Mountain View, CA) med en 14 MHz transduser ble brukt til undersøkelsene. Undersøkelsesprosedyren og analysene av ultralydbildene har tidligere blitt beskrevet av Margeirsdottir et al. (2010). Her følger en kort beskrivelse av forløpet: pasientene ble undersøkt liggende med hodet vendt forsiktig mot begge sider. Etter å ha identifisert bifurkaturen ble det tatt longitudinelle bilder av CCA. Målingene ble tatt fra bakre vegg (far wall) 10-20 mm proksimalt fra bifurkaturen. IMT av far wall var gjort under ende-diastole. Atten målinger (ni målinger fra hver side) av IMT i far wall ble målt og det ble kalkulert gjennomsnitt ut ifra dette. Alle bildene ble lagret digitalt på en intern plate for påfølgende analyser.

Arteriell stivhet ble målt fra den maksimale ende-diastoliske advential lumens diameter ved ende-diastole og ende-systole i halsarterien. Arteriell stivhet ble regnet ut fra arterienes elastisitet kalkulert som distensibilitet. Distensibilitet er definert som relativ endring i arterielt volum for en endring i trykk. To målinger hver av diastolisk og systolisk diameter på begge sider av halsarterien ble det regnet ut gjennomsnitt fra. Uttrykket for distensibilitet er i termene for ende-diastolisk diameter ( $d$ ) og endringen i diameter ( $\Delta d$ ) fra diastole til systole.

Distensibilitet koeffisient ble kalkulert utifra følgende formel, hvor  $\Delta A$  er endring i areal og  $\Delta p$  er pulstrykk (Margeirsdottir et al., 2010):

$$(\Delta A/A)/\Delta p = \{[(d + \Delta d)^2 - d^2]/d^2\}/\Delta p \quad (\text{kPa})^{-1}$$

### 3.3 Databehandling og statistikk

SPSS 18.0 for Windows ble brukt i de statistiske analysene. Bearbeiding av data ble gjort i Microsoft Office Excel 2007. Deskriptiv statistikk blir presentert som gjennomsnitt ( $X$ ), standardavvik ( $SD$ ), median, minimum og maksimumsverdier (min-maks). For å undersøke om det er noen sammenheng mellom FA/FF og IMT/arteriell stivhet ble Pearson ( $r$ ) og Spearman ( $\rho$ ) brukt. Det ble i tillegg benyttet multipl

regresjonsanalyse for å justere for andre faktorer. Det ble ikke sett noen korrelasjon eller forskjell mellom IMT/arteriell stivhet og kjønn, og derfor er ingen av analysene som blir presentert separat for kjønn.

Det ble foretatt Kruskal Wallis tester på tertiler for FA og innenfor tre ulike form- og alderskategorier for å se om det var noen forskjeller mellom ulike risikofaktorer. Disse testene ble etterfulgt av parvise Mann Withney tester for å se hvilke gruppegjennomsnitt som var signifikant forskjellige fra hverandre.

Signifikansnivået ble satt til 5 % hvor  $p < 0,05$  ble betraktet som statistisk signifikant.

## 4 Resultat

### 4.1 Utvalget

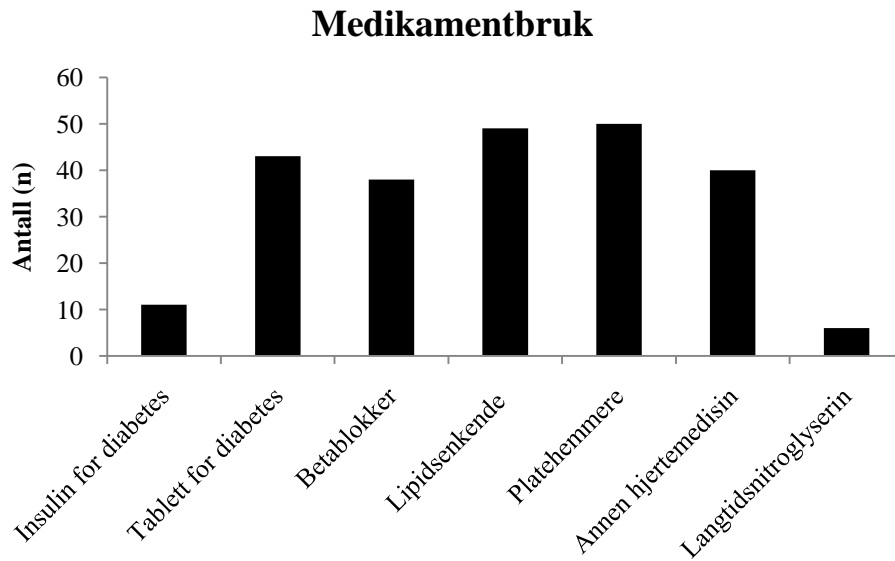
Tabell 4.1 viser deskriptive data av deltagerne i studien. Totalt 52 personer er inkludert. For enkelte variabler mangler data, følgelig vil antall (N) personer variere i resultatframstillingen. Alle data ble samlet inn ved baseline (se kapittel 3.1).

**Tabell 4.1:** Deskriptiv statistikk av deltagerne. Resultatene presenteres som gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ), median og variasjonsbredden (min-maks).

Variabel	N	X (SD)	Median	Min-maks
Alder (år)	52	64,3 (6,5)	64,5	52-77
<b>Antropometri</b>				
Høyde (cm)	52	173,3 (9,2)	174,5	146-188
Vekt (kg)	52	87,9 (17,6)	86,5	48,5-150,0
KMI (Kg/m <sup>2</sup> )	52	29,3 (5,5)	28,8	19,9-54,4
Midjeomkrets (cm)	47	105,5 (13)	105	81-146
<b>Blodtrykk</b>				
Systolisk (mmHg)	52	145,3 (16,0)	146	112-186
Diastolisk (mmHg)	52	80,7 (9,8)	81,5	65-105
Pulstrykk (mmHg)	52	64,6 (14,2)	65,5	34-94
<b>Blodprøver</b>				
LDL-kolesterol (mmol/l)	51	2,15 (0,88)	1,98	0,64-5,28
HDL-kolesterol (mmol/l)	52	1,15 (0,26)	1,11	0,69-1,70
Triglyserider (mmol/l)	52	1,53 (0,77)	1,37	0,72-4,81
S-glukose (mmol/l)	50	8,76 (3,03)	7,8	4,9-21,2
HbA1c (mmol/l)	52	7,55 (1,36)	7,35	5,3-12,7

Det er et stort spenn innenfor de fleste variablene. KMI, midjeomkrets, SBT, glukose og HbA1c ligger alle over referanseverdiene for normalbefolkningen. Kun 13,5 % (n=7) er røykere, mens 42,3 % (n=22) har tidligere røyket. Omtrent halvparten, 44,2 % (n=23) har aldri røykt.

Ettersom alle deltagerne har en kjent koronarsykdom og type 2- diabetes går alle på medikamenter. Figur 4.1 viser hvor mange som benytter medikamenter innenfor ulike undergrupper av medikamenttyper.

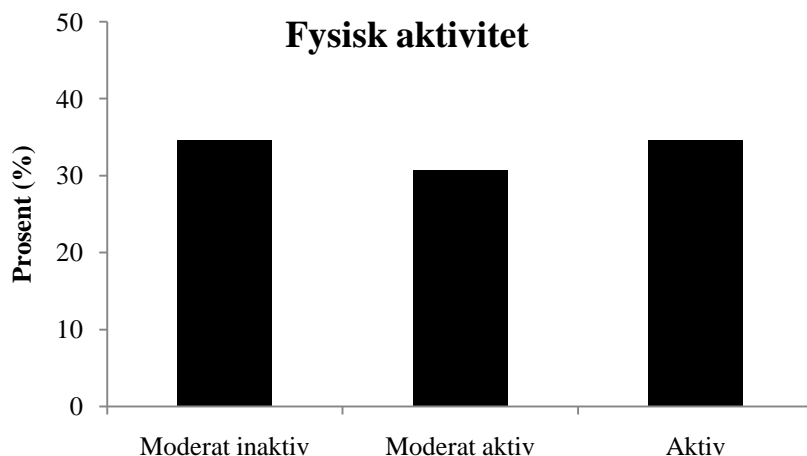


**Figur 4.1:** Oversikt over antall (n) deltagere som bruker hvilke medikamenter for diabetes og HKS. Annen hjertemedisin inkluderer også blodtrykksenkende medisiner.

En person hadde verdi på 21,2 mmol/l på s-glukose, noe som er mye høyere enn gjennomsnittsverdien. Denne ble derfor sett på som en utligger og det ble gjort analyser uten denne. Analysene etter justering for denne verdien ga kun minimalt med utslag på IMT/distensibilitet og FA/FF, og derfor er ikke denne utelatt i videre analyser.

## 4.2 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet ble delt inn i tre kategorier etter hvordan det ble svart på spørreskjemaet og det ble omtrent like mange personer i hver kategori (16 personer var moderat aktive og 18 personer i hver av gruppene moderat inaktiv og aktiv (figur 4.2)).



**Figur 4.2:** Oversikt over prosentandel deltagere i hver fysisk aktivitetsindeks.

**Tabell 4.2:** Oversikt over gjennomsnitt (SD) av ulike risikofaktorer innenfor de tre ulike gruppene for FA.

<b>Variabel</b>	<b>Moderat inaktiv</b>	<b>Moderat aktiv</b>	<b>Aktiv</b>
Alder (år)	64,9 (7,0)	65,3 (6,9)	62,7 (5,7)
<b>Antropometri</b>			
Høyde (cm)	173,3 (9,2)	172,2 (10,2)	174,3 (8,7)
Vekt (kg)	87,6 (16,4)	89,8 (14,9)	86,6 (21,6)
KMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29,2 (4,5)	30,2 (3,9)	28,6 (7,6)
Midjeomkrets (cm)	107,9 (11,3)	109,0 (11,0)	100,9 (15,0)
<b>Blodtrykk</b>			
Systolisk (mmHg)	143,2 (15,9)	146,9 (19,0)	145,9 (13,6)
Diastolisk (mmHg)	78,6 (11,2)	83,1 (10,5)	80,7 (7,5)
Pulstrykk (mmHg)	64,6 (11,4)	63,8 (16,9)	65,3 (14,8)
<b>Blodprøver</b>			
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,20 (0,75)	2,11 (1,09)	2,14 (0,82)
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,16 (0,23)	1,16 (0,32)	1,14 (0,25)
Triglyserider (mmol/l)	1,38 (0,47)	1,64 (0,84)	1,57 (0,95)
S-glukose (mmol/l)	8,98 (2,51)	8,41 (2,75)	8,87 (3,89)
HbA1c (mmol/l)	7,37 (1,27)	7,71 (1,58)	7,60 (1,29)

Det er ingen signifikante forskjeller mellom grupper av FA og risikofaktorer for HKS (tabell 4.2). Midjeomkrets mellom moderat inaktiv og aktiv og moderat aktiv og aktiv hadde en signifikansverdi på  $p < 0,10$ .

### 4.3 Fysisk form

Variablene som ble registrert under avsluttet tredemølletest er presentert i tabell 4.3.

**Tabell 4.3:** Oversikt over variabler som ble målt ved tredemølletesten. Resultatene presenteres som gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ), median og variasjonsbredden (min-maks).

Variabel	N	X (SD)	Median	Min-maks
VO <sub>2maks</sub> (ml/min/kg)	52	24,7 (6,1)	23,9	12,4-41,2
Borg	51	17,1 (1,4)	17	14-19
Laktat	39	7,2 (2,3)	6,4	3,1-12,7
RQ	52	1,1 (0,1)	1,1	0,8-1,3

Forkortelser: RQ = respiratorisk utvekslingskvotient

Ettersom et av kriteriene for avsluttet test var ubehag eller avbrutt av lege, kan en anta at det var noen personer som ikke oppnådde sin reelle VO<sub>2maks</sub>, men i stedet VO<sub>2peak</sub>. Det ble derfor utført korrelasjon og justert multippel regresjonsanalyse uten verdier som ikke oppfylte kriterier for godkjent test. Kriterier for godkjent test ble satt til å inkludere én av følgende:

1. RQ  $\geq$  1,1
2. Borg  $\geq$  17

Ni personer ble på grunnlag av dette fjernet fra analysene (tabell 4.4) for å undersøke om det utgjorde noe signifikant forskjell på resultatene. Av disse var åtte personer menn. Åttitte prosent oppfylte kriteriene for godkjent test.

**Tabell 4.4:** Oversikt over gjennomsnitt ( $X$ ) og standardavvik ( $SD$ ) hos antall personer ( $N$ ) som ikke oppnådde kriterier (Borg og RQ) for godkjent tredemølletest.

Variabel	N	X (SD)
VO <sub>2peak</sub> (ml/min/kg)	9	23,3 (4,65)
Borg	9	15,1 (0,64)
RQ	9	1,0 (0,07)

Forkortelser: RQ = respiratorisk utvekslingskvotient

Det ble ikke sett noen signifikante sammenhenger etter å ha gjort analysene uten disse ni verdiene for FF og IMT/distensibilitet, og derfor er alle VO<sub>2</sub> verdiene inkludert i alle analysene som er presentert.

Deltagerne ble klassifisert inn i tre kategorier på bakgrunn av VO<sub>2maks</sub> verdiene (tabell 4.5). Dette ble gjort for å undersøke om det var noen forskjeller på risikofaktorer for HKS mellom de ulike gruppene av FF.

**Tabell 4.5:** Oversikt over gjennomsnitt (SD) av ulike risikofaktorer innenfor tre ulike grupper for VO<sub>2maks</sub>.

Variabel	Tertil 1 (n = 18)	Tertil 2 (n = 17)	Tertil 3 (n = 17)
VO <sub>2maks</sub>	<=22,0	22,1-27,7	27,8-41,2
Alder (år)	66,6 (6,3)	62,9 (6,5)	63,2 (6,5)
<b>Antropometri</b>			
Høyde (cm)	172,8 (10,8)	171,5 (9,7)	175,6 (6,5)
Vekt (kg)	85,9 (18,9)	94,0 (21,6)	84,1 (9,4)
KMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28,5 (4,2)	32,0 (7,1)	27,4 (4,1)
Midjeomkrets (cm)	106,2 (12,4)	109,1 (14,4)	100,9 (11,8)
<b>Blodtrykk</b>			
Systolisk (mmHg)	148,4 (16,2)	146,9 (18,3)	140,4 (12,6)
Diastolisk (mmHg)	78,3 (10,0)	80,8 (11,7)	83,1 (7,1)
Pulstrykk (mmHg)	70,1 (12,9)	66,1 (16,0)	57,2 (10,5) <sup>1,2</sup>
<b>Blodprøver</b>			
LDL-kolesterol (mmol/l)	2,04 (0,86)	2,09 (1,10)	2,35 (0,60)
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,16 (0,30)	1,14 (0,26)	1,16 (0,25)
Triglyserider (mmol/l)	1,75 (1,11)	1,44 (0,48)	1,38 (0,52)
S-glukose (mmol/l)	9,46 (4,24)	8,86 (2,26)	7,94 (1,81)
HbA1c (mmol/l)	7,48 (1,42)	7,88 (1,69)	7,30 (0,85)

1) Signifikant forskjellig fra tertil 1

2) Signifikant forskjellig fra tertil 2

Det ble sett signifikante forskjeller av pulstrykk mellom høyeste tertil og de to laveste tertilene av VO<sub>2maks</sub>. En kan også se at KMI og midjeomkrets er litt lavere hos dem som er i høyeste formkategori, men dette er ikke statistisk signifikant.

#### 4.3.1 IMT og arteriell stivhet

Totalt 51 av 52 personer har resultater på ultralydundersøkelsen av høyre og venstre halsarterie (tabell 4.6).

**Tabell 4.6:** Oversikt over gjennomsnitt (*X*) og standardavvik (*SD*), median og variasjonsbredden (min-maks) for IMT og utregninger av arteriell stivhet (distensibilitet).

Variabel	N	X (SD)	Median	Min-maks
IMT (mm)	51	0,82 (0,14)	0,81	0,57-1,21
Distensibilitet (kPa) <sup>-1</sup>	51	0,014 (0,006)	0,013	0,004-0,031

#### 4.4 IMT og FA/FF

Det ble registrert en ikke signifikant positiv sammenheng mellom IMT og FA/FF (tabell 4.7). Som en kan se av tabell 4.7 er betaverdiene i justert multippel regresjon omtrent like som korrelasjonsverdiene ved sammenhengen for FA og IMT, men fortsatt ikke signifikant. Betaverdiene for sammenhengen mellom FF og IMT er høyere etter justert multippel regresjon og signifikansverdien er lavere.

**Tabell 4.7:** Spearman (*rho*) og Pearson (*r*) korrelasjonsanalyse og \* justert multippel regresjonskoeffisient (*Beta*) for sammenhengen mellom FA/FF og IMT. *p* = signifikansverdien.

	IMT	P	IMT*	p*
FA	rho = 0,235	0,098	Beta = 0,238	0,153
FF	r = 0,145	0,309	Beta = 0,286	0,180

\*Justert for: medikamenter, alder, HDL, LDL, triglyserider, SBT, glukose, HbA1C, midjeomkrets, KMI, røyking og pulstrykk

Faktorer som ble justert for var medikamenter, alder, HDL, LDL, triglyserider, SBT, HbA1C, midjeomkrets, KMI, røyking og pulstrykk. Alder var den eneste faktoren som var signifikant relatert til IMT.

#### 4.5 Arteriell stivhet og FA/FF

Det ble ikke registrert noen sammenheng mellom distensibilitet og FA/FF verken før eller etter (tabell 4.8) justering for andre faktorer. Signifikansverdien er høy og korrelasjonskoeffisienten er lav.



**Tabell 4.8:** Spearman ( $\rho$ ) og Pearson ( $r$ ) korrelasjonsanalyse og \*justert multipl regressjonskoeffisient (Beta) for sammenhengen mellom FA/FF og distensibilitet.  $p$  = signifikansverdien.

	Distensibilitet	$p$	Distensibilitet*	$p^*$
FA	$\rho = -0,68$	0,635	beta = -0,59	0,616
FF	$r = 0,96$	0,502	beta = -0,87	0,563

\*Justert for: medikamenter, alder, HDL, LDL, triglyserider, SBT, glukose, HbA1C, midjeomkrets, KMI, røyking og pulstrykk

Faktorer som ble justert for var medikamenter, alder, HDL, LDL, triglyserider, SBT, glukose, HbA1c, midjeomkrets, KMI, røyking og pulstrykk. Triglyserid, røyking og noen av medikamentene var signifikant relatert til distensibilitet, men alene utgjør røyking kun 10,5 % og triglyserid kun 7,5 % av variansen i distensibilitet, mens medikamentbruk ikke lenger er signifikant assosiert med distensibilitet.

#### 4.6 Alder

Etter å ha foretatt en multipl regressjonsanalyse ble det sett at alder er den faktoren som bidrar mest til IMT, og den eneste av faktorene hvor en ser en signifikant forskjell ( $p = <0,05$ ). Alene står alder for 24,9 % av variansen i IMT ( $r^2 = 0,249$ ). Ved arteriell stivhet er ikke alder signifikant ved  $p = <0,05$ , men ved  $p = <0,10$  ved multipl regresjon. Alene står alder kun for 2,6 % av variansen for distensibilitet og er ikke lenger signifikant. Tabell 4.9 viser en oversikt over risikofaktorer for HKS delt inn i tre ulike aldersgrupper.

**Tabell 4.9:** Oversikt over deltagerenes karakteristika delt inn i tre aldersgrupper. Oppgitt som gjennomsnitt (SD).

Variabel	52-59 år (n = 10)	60-69 år (n = 29)	70-79 år (n = 13)
<b>Antropometri</b>			
Høyde (cm)	171,4 (9,4)	173,1 (8,3)	175,2 (11,2)
Vekt (kg)	90,1 (24,6)	88,4 (14,8)	85,3 (18,6)
KMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30,9 (9,7)	29,5 (4,0)	27,6 (4,2)
Midjeomkrets (cm)	108,2 (17,7)	106,1 (11,7)	102,0 (12,4)
<b>Blodtrykk</b>			
Systolisk (mmHg)	143,7 (15,8)	145,5 (16,1)	146,0 (17,1)
Diastolisk (mmHg)	84,7 (11,1)	80,9 (8,9)	77,1 (10,1)
Pulstrykk (mmHg)	59,0 (9,2)	64,6 (13,5)	68,9 (17,9)
<b>Blodprøver</b>			
LDL-kolesterol (mmol/l)	1,8 (0,6)	2,4 (1,0)	1,9 (0,7)
HDL-kolesterol (mmol/l)	1,2 (0,3)	1,1 (0,2)	1,2 (0,3)
Triglyserider (mmol/l)	1,7 (0,9)	1,6 (0,8)	1,3 (0,4)
S-glukose (mmol/l)	10,5 (2,4) <sup>1,2</sup>	8,5 (3,2)	8,1 (2,8)
HbA1c (mmol/l)	9,0 (2,0) <sup>1,2</sup>	7,2 (1,0)	7,2 (0,8)

1) Signifikant forskjellig fra aldersgruppe 60-69 år

2) Signifikant forskjellig fra aldersgruppe 70-79 år

En kan se en signifikant forskjell mellom aldersgruppe 52-59 år og 60-69 år på glukose- og HbA1c verdien, men det er ingen signifikante forskjeller mellom noen av de andre gruppene.

## 5 Diskusjon

Hensikten med studien var å undersøke om det fantes noen sammenheng mellom intima-media tykkelse og deltageres fysisk aktivitet/fysisk formnivå, samt sammenhengen mellom arteriell stivhet og deltageres fysisk aktivitet/fysisk formnivå. Hovedfunnene fra undersøkelsen viser ingen statistisk signifikant sammenheng mellom IMT og FA/FF. Det ble heller ikke funnet noen signifikant sammenheng mellom arteriell stivhet, kalkulert som distensibilitet og FA/FF.

### 5.1 Utvalget

Deltagerne i Excadi studien var en homogen gruppe kvinner og menn i den forstand at alle hadde en kjent koronar sykdom samt type 2- diabetes. Aldersspennet strakk seg fra 52-77 år, med en gjennomsnittsalder på 64,3 år.

Gjennomsnittsverdien på KMI var 29,3 noe som er i øvre sjiktet for hva som er karakterisert som overvektig, på grensen til fedme, men variasjonsbredden fra minimumsverdien (19,9) opp til maksimumsverdien (54,4) var stor.

Gjennomsnittsverdiene for systolisk og diastolisk blodtrykk viste at gruppen samlet når kriteriene for isolert systolisk hypertensjon. Etersom alle pasientene også hadde type 2- diabetes er gjennomsnittsverdiene for glukose og HbA1c over normalen.

#### 5.1.1 Fysisk aktivitet og fysisk form

Spørreskjemaet som ble brukt for å kartlegge FA tar for seg blant annet FA benyttet ved gange. Det kan være problematisk å kartlegge dette i kun tidsbruk, da intensiteten på FA kan være svært forskjellig mellom deltagerne. Det ble sett at korrelasjonen mellom FA og FF ikke var statistisk signifikant (analyser ikke vist), noe som kan indikere at FA målt subjektivt ved spørreskjemaet ikke nødvendigvis reflekterer deltageres faktiske fysiske form.

Fysisk formnivå målt ved  $VO_{2maks}$  test på tredemølle viste gjennomsnittsverdier på 24,7 ml/min/kg, noe som er lavt i forhold til normalbefolkningen (Helsedirektoratet, 2010). I denne gruppen deltagere er det nok mer riktig for flere av personene at det var  $VO_{2peak}$  framfor  $VO_{2maks}$  som ble målt. Dette basert på at flere avbrøt test på grunn av smerter i

ben, bryst eller andre deler av kroppen eller at testen ble avbrutt av lege, framfor at fysisk utmattelse var grunnlag for avslutning av test. Det ble av den grunn utført analyser hvor noen  $VO_{2maks}$  verdier ble fjernet (jf. kapittel 4.3, side 38). Det ble fortsatt ikke sett noen signifikant statistisk sammenheng mellom IMT/distensibilitet og FF etter å ha gjort dette. Variasjonen i FF er stor, noe som kan komme av flere årsaker, blant annet at  $VO_{2maks}$  reduseres med alder og aldersspredningen i utvalget derfor kan forklare noe av spredningen i datamaterialet.

### 5.1.2 IMT og arteriell stivhet

Gjennomsnittsverdien for IMT ligger på samme gjennomsnitt som en gruppe personer med kardiovaskulære sykdommer (Alan et al., 2003), mens den er høyere enn flere av studiene som har undersøkt sammenhengen mellom IMT og FA/FF (Casiglia et al., 2000; Folsom et al., 1994; Kozakova et al., 2007; Luedemann et al., 2002; Pauletto et al., 1999; Schmidt-Trucksäss et al., 1999). Grunner til at studiene som tidligere nevnt har lavere IMT enn det som blir funnet i Excadi studien, kan skyldes at de fleste har med friske forsøkspersoner som inklusjonskriterium og gjennomsnittsalderen er i flere av studiene lavere enn det er i vår studie.

Det er vanskelig å sammenligne hvordan gjennomsnittsverdiene for arteriell stivhet, kalkulert som distensibilitet, er i forhold til andre studier. Dette fordi det er få studier på arteriell stivhet hos personer som har kjent koronarsykdom og type 2- diabetes. Det er også vanskelig å sammenligne verdiene opp mot andre verdier i studier med friske personer, fordi det blir brukt ulike metoder for å måle arteriell stivhet. Alan et al., (2003) registrerte at en gruppe personer med HKS hadde lavere distensibilitet (mer arteriell stivhet) enn det en kontrollgruppe uten HKS hadde. Laurent et al., (2006) rapporterte at vanlige verdier ved distensibilitet hos middelaldrende normotensive ligger på  $10\text{-}20 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ , mens i en annen studie var gjennomsnittsverdien  $25,6 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$  hos 36 år gamle menn og  $25,8 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$  hos 36 år gamle kvinner (Ferreira, Twisk, Stehouwer, van Mechelen, & Kemper, 2003). Dette er en annen benevnning enn det vi brukte, men dersom vi konverterer gjennomsnittsdistensibiliteten i min masteroppgave til samme benevnning vil verdien ligge på  $14 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ , med minimumsverdien helt nede i  $4 \text{ kPa}^{-1} \times 10^{-3}$ . Det kan derfor virke som at verdiene for distensibilitet i vår studie ligger i nedre sjiktet for det som er vanlig for normalbefolkningen, men det er viktig å

være klar over at gjennomsnittsalderen til vår pasientgruppe er høy (64,3 år), og distensibilitet reduseres med alder (arteriell stivhet økes med alder).

Alder er den eneste faktoren som er statistisk signifikant ved justert multippel regresjon ved sammenhengen mellom FA/FF og IMT. Alene står alder for 24,9 % av variansen i IMT. Alder korrelerte med IMT også i andre studier (Hurwitz & Netterström, 2001; Kozakova et al., 2007). Ofte blir alle assosiasjoner med FA og IMT borte ved justering for alder (Kozakova et al., 2007). Det ble funnet at IMT i halsarteriene økte kraftig hos personer med multiple risikofaktorer (Stensland-Bugge, Bønaa, Joakimsen, & Njølstad, 2000). Dette kan være en grunn til at IMT er høyere ved økt alder fordi det er mulig at de deltagerne som er eldst har i flere år enn de som er yngre, fått påvirkning av flere kjente risikofaktorer som for eksempel hypertensjon og ugunstig lipidkonsentrasjon.

Det er som nevnt i resultatdelen kun signifikant forskjell mellom glukose og HbA1c verdiene mellom aldersgruppene, og dette ved at de i den yngste aldersgruppen hadde høyere gjennomsnittsverdier enn de i de to eldste aldersgruppene. En kan se en litt høyere pulstrykk verdi i den eldste aldersgruppen, uten at dette er statistisk signifikant. Men dette kan være grunnen til at vi ser en statistisk signifikans på  $p < 0,10$  ved sammenhengen mellom alder og arteriell stivhet.

## **5.2 IMT og fysisk aktivitet**

Resultatene vil i stor grad bli diskutert med utgangspunkt i studiene gjengitt i tabell 2.1. Litteraturen rapporterer ulike resultater når det gjelder FA og IMT og ingen av studiene (med unntak av én) har med deltagere med HKS. Av den grunn kan det være vanskelig å trekke sammenligninger til andre studier og disse sammenligningene må tolkes med forsiktighet.

Det er flere studier som i likhet med Excadi studien ikke fant noen sammenheng mellom FA og IMT (Kronenberg et al., 2000; Lakka et al., 2001; Schmidt-Trucksäss et al., 1999; Kozakova et al., 2007; Sandrock, Schulze, Schmitz, Dickhuth, & Schmidt-Trucksäss, 2008).

En grunn til at det ikke ble funnet noe sammenheng mellom FA og IMT kan være fordi intensiteten for FA var for lav til å kunne se noen sammenhenger (Lakka et al., 2001).

En svakhet ved studien til Lakka et al., (2001) var at FA ikke ble målt etter fire år, mens IMT dataene som ble presentert er målt etter fire år. I løpet av fire år er det en sannsynlighet at det vil skje endringer i FA nivå, og disse endringene kan påvirke IMT og derved gi skjeve resultater etter fire år. Det er mulig at det ikke blir sett endringer i IMT dersom den FF i utgangspunktet er høy (høyt oksygenopptak), og for å se sammenheng må FA nivået være så høyt at den FF endres (Lakka et al., 2001). Dette kan også være gjeldene for personene i Excadi studien, intensitetsnivået på aktiviteten behøvede ikke være veldig høy for å havne i en høy aktivitetsgruppe.

Det finnes også flere grunner til at man ikke fant en sammenheng mellom FA og IMT. Kozakova et al., (2007) er den eneste studien som er rapportert vedrørende sammenhengen mellom FA og IMT hvor akselerometer, et objektivt mål, ble benyttet som mål på fysisk aktivitetsnivå. Forskjeller i funn mellom ulike studier kan komme av at i studien til Kozakova (2007) hadde deltagerne lav risiko for å utvikle aterosklerose og forskjellene vil derfor ikke bli så fremtredene uavhengig av aktivitetsnivå. Deltagerne i Excadi studien er også veldig like innad i gruppen, en homogen gruppe, noe som kan være en grunn til at man ikke fant noen sammenheng mellom IMT og FA.

Det ble i to italienske studier funnet høyere verdier av IMT hos personer som var aktive, selv etter at det var justert for konfunderer. I disse to studiene er deltagerne personer med hypertensjon samt en kontrollgruppe. De har undersøkt både kvinner og menn, men kjønnsfordelingen mellom disse to gruppene er stor (Casiglia et al., 2000; Pauletto et al., 1999), i likhet med Excadi studien. Det har blitt vist at økningen i IMT med alder er større hos menn enn hos kvinner (Stensland-Bugge, Bønaa, & Joakimsen, 2001). Vi fant ingen forskjell mellom menn og kvinner i Excadi studien. En av teoriene til Pauletto et al. (1999) er at FA resulterer i økt venstre ventrikkelmasse, og at dette også kan fremkalle økt IMT i halsarterien gjennom økninger i muskelkomponenter i medialaget. Men de fant ingen økning i ventrikkelmasse i relasjon til FA. I likhet med vår studie var det relativt få deltagere i de to italienske studiene, og mange av deltagerne var sedate. Det er små forskjeller og det kan være at disse små forskjellene fører til at en observerte en litt høyere IMT ved FA, men at det kun kommer av tilfeldigheter på grunn av lite utvalg (Casiglia et al., 2000).

I motsetning til resultatene i min masteroppgave var det noen studier som registrerte en gunstig sammenheng mellom FA nivå og IMT (Folsom et al., 1994; Hurwitz & Netterström, 2001; Stensland-Bugge et al., 2000; Stensland-Bugge et al., 2001). Desto mer FA deltageren var, desto lavere IMT verdier hadde personen.

Stensland-Bugge et al. og Stensland-Bugge et al., (2000; 2001) fant kun en sammenheng mellom FA og IMT hos menn, men ikke hos kvinner. En grunn til at det ikke blir funnet noen sammenheng hos kvinner kan være at mennene i studien var mer fysisk aktive enn kvinnene, og at aktivitetsnivået til kvinnene var for lavt til å kunne vise en sammenheng. Det kan også være at kvinnene i studien som rapporterte at de var inaktive likevel var litt aktive fordi mange av dem muligens drev med hus- og hagearbeid. Dette kan føre til at nivået mellom de inaktive og aktive kvinnene ikke var så forskjellig. I Excadi studien registrerte vi ingen forskjeller mellom kjønn, noe som kan bety at både kvinner og menn er bevisste på hva som defineres som FA, men også at spørreskjemaet som ble benyttet for å kartlegge FA i Excadi studien hadde en egen post for hus- og hagearbeid.

Folsom et al., (1994) fant redusert IMT ved FA på arbeid, men ingen signifikante sammenhenger på IMT i fritid eller idrett. Gjennomsnittsnivået for IMT verdiene var lav, kun 0,7 mm, en grunn til dette kan komme av at personer med HKS ble ekskludert fra analysene. De fant altså en sammenheng mellom FA og IMT, men dette kan være en sammenheng som ikke behøver å være gjeldende i dag. Dette fordi denne studien ble gjort tidlig på nittitallet og mest sannsynlig ble datainnsamlingen gjort enda tidligere, muligens i en periode hvor befolkningen hadde mer fysisk arbeid enn det som er vanlig i dag.

### **5.3 IMT og fysisk form**

Vi fant ingen signifikant sammenheng mellom IMT og FF. Studiene gjort på temaet FF og IMT antydte at bedre FF var assosiert med lavere IMT (Rauramaa et al., 1995; Lakka et al., 2001; Hägg et al., 2005; Jae et al., 2007; Lee et al., 2009). Det var kun Hägg et al., (2005) av disse fem studiene som rapporterte en sammenheng mellom IMT og FF som også har med kvinner som deltagere. Men på den annen side er det få deltagere med lav alder i denne studien (Hägg et al., 2005).

I studien til Rauramaa et al., (1995) var det med deltagere som hadde HKS, og som gjør denne studien delvis sammenlignbar med vår. Det ble vist at personer uten HKS hadde høyere oksygenopptak enn de med HKS, men også at de med høyere oksygenopptak hadde lavere nivå av IMT. Dette kan tolkes dit hen at personer med HKS har forhøyet IMT, men også at de med HKS har dårligere FF enn de uten HKS. Det kan derfor tale for at personer med HKS kunne hatt lavere IMT verdier dersom de hadde vært i bedre FF, altså høyere oksygenopptak. Men det ble også vist at personer med HKS som hadde høyest oksygenopptak i studien til Rauramaa et al., (1995) ikke hadde IMT på samme nivå som dem uten HKS. IMT verdiene var litt høyere. Dette kan tyde på at det er andre faktorer enn kun god FF hos personer med HKS som fører til lavere IMT. Man så også i Excadi studien at deltagerne hadde lavt gjennomsnittlig oksygenopptak sammenlignet med normalbefolkningen. Det er verdt å merke seg at Rauramaa et al., (1995) ikke fant sammenheng mellom FF og IMT i CCA, men kun i bifurkaturen. IMT i bifurkaturen ble ikke målt i Excadi studien.

Som nevnt tidligere ble det ikke funnet noen sammenheng mellom FA og IMT i studien til Lakka et al., (2001), men en sammenheng mellom FF og IMT ble funnet. Denne sammenhengen ble funnet i CCA, men en svakhet med denne studien er at  $VO_{2maks}$  kun ble målt ved baseline og ikke etter fire år slik som IMT ble. I løpet av fire år kan det skje endringer i den fysiske formen, noen deltagere kan bli i bedre form mens andre stagnerer. Det som kan være interessant i studien til Lakka et al., (2001) er at de også har delt inn deltagerne etter FF nivå, etter skåren på  $VO_{2maks}$  og her ser en at gjennomsnittsverdiene til deltagerne i den laveste formkategorien stemmer godt overens med gjennomsnittsverdien for  $VO_{2maks}$  til deltagerne i Excadi studien. Også gjennomsnittsverdiene for for eksempel IMT og KMI i den laveste formkategorien til Lakka et al., (2001) stemmer godt overens med gjennomsnittsverdiene for hele populasjonen i Excadi studien. Men gjennomsnittsalderen i den laveste formkategorien til Lakka et al., (2001) var åtte år lavere enn gjennomsnittsalderen i Excadi studien. Disse observasjonene støtter opp om at deltagerne i vårt utvalg er en selektert gruppe som ikke avspeiler normalbefolkningen.

Alle tidligere studier som har blitt fremstilt om IMT og FF antyder en gunstig sammenheng, mens det er flere av FA studiene som ikke gjør det. Dette kan komme av at FF er et objektivt og mer presist mål på en persons form, og at spørreskjemaer ikke er



presise nok til å kartlegge en persons form og at disse muligens har under- eller overestimert FA nivået. I Excadi studien ses det ingen sammenheng mellom IMT og FF, noe som ikke stemmer overens med tidligere studier som registrerte en sammenheng mellom IMT og FF. Dette kan som nevnt tidligere komme av at det er et lite utvalg (lav N) og at deltagerne er en homogen gruppe som alle har en kjent koronarsykdom fra før, og at det av den grunn kan være vanskelig å registrere en sammenheng mellom IMT og FF.

#### **5.4 Arteriell stivhet og fysisk aktivitet**

Som en ser i kapittel 2.4.1 er det få studier som tar for seg temaet, og de fleste brukte en annen metode for å kartlegge arteriell stivhet eller hadde en annen benevnning for distensibilitet enn det vi har i Excadi studien. Av den grunn blir det vanskelig å sammenligne funnene opp mot andre studier, og sammenligning vil bli gjort ved kun å ta hensyn til begrepet arteriell stivhet under ett, uavhengig av hvilken metode arteriell stivhet har blitt målt ved i andre studier.

I motsetning til at vi ikke fant noen signifikant sammenheng mellom FA og arteriell stivhet, var det noen få studier som fant en sammenheng mellom FA og arteriell stivhet (Kozakova et al., 2007; Tanaka et al., 2000; Schmidt-Trucksäss et al., 1999). Tanaka et al., (2000) viste at mengden aldersrelatert økning i arteriell stivhet var opprettholdt hos menn som regelmessig utøvde hard utholdenhetstrening, men ikke like signifikant hos menn som utøvde mindre hard FA. Dette er en mulig grunn til at vi ikke fant noen sammenheng for FA og arteriell stivhet, grunnet at aktivitetsnivået var for lavt hos de fleste deltagerne til å kunne se noen forskjell. Tanaka et al., (2000) hadde i tillegg til tverrsnittsstudie også en treningsintervensjon med noen av deltagerne over 13-14 uker. Resultatene av denne intervensjonen var at noe av økningen i arteriell stivhet hos tidligere sedate middelaldrende og eldre menn kan gjenopprettes. Dette antyder at det ikke er for sent å bli fysisk aktiv, aktivitet kan fortsatt ha en effekt på arteriell stivhet i årene.

Kozakova et al., (2007) var den eneste av studiene som brukte akselerometer, framfor spørreskjema, for å få et objektivt mål på FA. Det at disse fant en sammenheng mellom arteriell stivhet og FA kan bety at deltagerne i denne studien var i nok FA for å kunne se en sammenheng slik som Tanaka et al., (2000) gjorde. Disse tre ovennevnte studiene

som rapporterte en sammenheng mellom FA og arteriell stivhet har en spredt inklusjon med ett stort aldersspenn. Det virker også som om de som var i mye fysisk aktivitet var i mer og hardere FA enn deltagerne i Excadi studien. De fleste var tilsynelatende friske og Schmidt-Trucksäss et al., (1999) hadde ekskludert alle med store vaskulære sykdommer. Aldersspennet i Excadi studien var på kun 15 år (52-77år) og hadde kun inkludert pasienter med kjent koronarsykdom og type-2 diabetes.

Det finnes også en studie som ikke antydte noen sammenheng mellom FA og arteriell stivhet (Schmitz et al., 2001). Fordelen med denne studien var at det var mange inkludert (N = 10644), begge kjønn var representert samt at flere etnisiteter var inkludert. Her var heller ikke aldersspennet like stort som i de studiene som rapporterte en sammenheng mellom FA og arteriell stivhet, men gjennomsnittsalderen var lavere enn det den var i Excadi studien. Det at de hadde mange inkluderte gjør studien mer overførbart til større deler av befolkningen. I denne studien var aktiviteten forsøkspersonene har gjort av moderat karakter, noe som gjerne er mer overførbart til resten av populasjonen, og også mer sammenlignbart med deltagerne i Excadi studien. I studien til Schmitz et al., (2001) har det ikke blitt samlet inn data på FA og arteriell stivhet i samme år. Nittien prosent av målingene på arteriell stivhet ble målt flere år etter innsamling av FA dataene. Dette kan være en grunn til at det ikke ble funnet noen sammenheng i denne studien. Det er mulig at de inkluderte personene var i mindre FA da arteriell stivhet målingene ble foretatt enn det de var da de ble spurt om aktivitetsnivå.

I en studie av Kupari et al., (1994), som ikke er tatt med i kapittel 2.4.1 grunnet målinger av arteriell stivhet ble foretatt i brystaorta, ble det funnet høyere nivå av arteriell stivhet ved høyere FA indeks. Dette er i motsetning til alle andre tverrsnittsstudier som undersøkte sammenhengen mellom FA og arteriell stivhet. I motsetning til andre studier er det i studien til Kupari et al., (1994) blitt benyttet magnetic resonance imaging, noe som ikke har blitt benyttet i noen av de andre studiene. Dette kan vise at hvordan arteriell stivhet er målt kan være en konfunder for resultatene. Deltagerne i denne studien er få, friske og uten HKS tegn, og på den måten et homogent utvalg.

Hvorfor vi ikke finner noen sammenheng mellom FA og arteriell stivhet er mest sannsynlig fordi vi har en homogen gruppe, hvor alle har en kjent koronarsykdom og type 2- diabetes. I tillegg er skjemaet for å kartlegge FA upresist, noe som kan medføre støy i datamaterialet.

### **5.5 Arteriell stivhet og fysisk form**

Alle tverrsnittsstudiene i tabell 2.3 registrerte en sammenheng mellom FF og arteriell stivhet (Hägg et al., 2005; Vaitkevicius et al., 1993; Kasikcioglu et al., 2005; Tanaka et al., 1998; Binder et al., 2006), dette i motsetning til at vi ikke fant noen sammenheng mellom FF og arteriell stivhet.

En av grunnene til økt arteriell stivhet er ett større pulstrykk, ved høyere SBT og lavere DBT, hvor et høyere SBT fører til økt arbeidsbelastning for hjertet. De systoliske blodtrykksverdiene i Vaitkevicius et al., (1993) økte kun med 14 % mellom 20 og 90 år og pulstrykket i Kasikcioglu et al., (2005) var ikke forskjellig mellom gruppene sedate og aktive, og dermed kan ikke forskjellene i arteriell stivhet alene tilskrives endringer i BT/pulstrykk. Tanaka et al., (1998) som i sin tverrsnittsstudie kun hadde kvinner inkludert fremviser at en mulig grunn til at god FF kan gi mindre stivhet er at arterielt blodtrykk ikke øker mye med alder hos fysisk aktive kvinner. Det ble likevel sett i denne studien (Tanaka et al., 1998) at aktive postmenopausale kvinner hadde høyere blodtrykk enn aktive premenopausale kvinner. I Excadi studien var det signifikant forskjell i pulstrykk mellom tertil 3 og tertil 1 og 2, men her registrerte vi ingen sammenheng mellom FF og arteriell stivhet. Dette kan tyde på at pulstrykk/BT endringer ikke har alt å si for arteriell stivhet.

Vaitkevicius et al., (1993) gjennomførte den første studien om sammenhengen mellom FF og arteriell stivhet, men de hadde veldig få personer i utholdenhetsgruppen (14 personer). Resten av de inkluderte var sedate. De utholdenhetsrente var kun menn. Tanaka et al., (1998) hadde kun 53 kvinner inkludert, som ble delt inn i aktive og sedate, hvor de aktive hadde ett høyere oksygenopptak enn de sedate. Binder et al., (2006) hadde ett større antall inkluderte (n = 201) og på denne måten er denne studien mer reliabel enn de andre. På den andre siden er forsøkspersonene i Binder et al., (2006) spredt i alder og kun menn er inkludert.

I alle studiene unntatt én (Hägg et al., 2005) har FF blitt målt på tredemølle, og målinger av arteriell stivhet er ulikt mellom studiene. Felles for alle tverrsnittsstudiene er at alle har høyere gjennomsnittsverdier av  $VO_{2maks}$  enn det forsøkspersonene i Excadi studien har. Årsaken til dette kan være at deltagerne er friske personer og gjennomsnittsalderen er lavere i motsetning til deltagerne i Excadi studien.

### **5.5.1 FA/FF og IMT/arteriell stivhet**

Tre studier, som er nevnt tidligere i diskusjonen (Kozakova et al., 2007; Schmidt-Trucksäss et al., 1999; Hägg et al., 2005) undersøker både IMT og arteriell stivhet og FA eller FF samtidig. I to av studiene var det en sammenheng mellom FA og arteriell stivhet, men ingen sammenheng mellom FA og IMT (Kozakova et al., 2007; Schmidt-Trucksäss et al., 1999), mens Hägg et al., (2005) fant en sammenheng mellom både IMT og FF og arteriell stivhet og FF.

Det var også en observasjonell longitudinell studie som undersøkte både FA/FF og IMT og arteriell stivhet (Ferreira et al., 2003). Det ble undersøkt om det var noen endringer fra ungdom/ung voksen fram til 36 års alder i både IMT og arteriell stivhet i forhold til  $VO_{2maks}$  og FA. De fant at longitudinelle endringer ikke var assosiert med IMT og arteriell stivhet ved FA. Endringer i  $VO_{2maks}$  var motsatt assosiert med en av parameterne for arteriell stivhet, en sammenheng som var delvis avhengig av, og muligens indirekte av forandringer i andre risikofaktorer (arteriell stivhet ble bare målt ved siste måling, ved 36 års alder). De rapporterte også at det er stedsspesifikt om IMT og arteriell stivhet blir målt i brystarterier eller halsarterier. Igjen ser vi at måleområder kan være viktig for evaluering av IMT/arteriell stivhet. Men på den annen side har alle tverrsnittsundersøkelsene som er nevnt i teorien (jf. tabell 2.1-2.3 og kapittel 2.3.2) målt IMT/arteriell stivhet i halsarterien, og noen har likevel sett en sammenheng mellom FA/FF og IMT/arteriell stivhet. I Excadi studien kunne vi ikke se denne sammenhengen, noe som tyder på at vi har en homogen gruppe, eller at pasientene ikke er i nok FA og/eller i god nok FF til å kunne se en sammenheng.

## **5.6 Begrensninger**

### **5.6.1 Studiedesign**

Denne studien, som er en del av en større studie (Excadi studien), er en tverrsnittstudie av baselineresultater i hovedstudien. Tverrsnittstudier sier kun noe om forekomsten av

risikofaktorer eller tilstand i ett utvalg på ett gitt tidspunkt. Ulike tilstander, for eksempel kortvarig sykdom (blant annet forkjølelse) kan forstyrre resultatene. Tverrsnittsstudier kan ikke si noe om årsak-virkning forhold, men kun tendenser i et utvalg på et gitt tidspunkt. Antall deltagere ( $n = 52$ ) er lavt, noe som kan gjøre det vanskelig å se sammenhenger. Vi har ikke nok statistisk styrke som kunne ha vært tilstede dersom flere personer hadde vært inkludert. Dette fører også til at vi ikke kan generalisere til ett større utvalg, både på grunn av studiedesignet, men også på grunn av få deltagere.

### **5.6.2 Risikofaktorer og medikamenter**

Vi fant ingen sammenheng mellom IMT og røyking. Hurwitz og Netterstrøm (2001) fant heller ingen sammenheng mellom IMT og røyking, og tilskrev en mulig grunn kunne være få røykere i studien. Det ble i vår studie funnet en signifikant positiv sammenheng mellom distensibilitet og røyking. Denne sammenhengen stod for kun 10,5 % av variansen i distensibilitet. Det var få i vår studie som var røykere (syv personer), og dermed ett lite utvalg personer å gjennomføre analyser på, og resultatene kan av den grunn skyldes tilfeldigheter.

Vi vet ikke sykdomsdebut, om andre i familien har/har hatt HKS og/eller type 2-diabetes, og heller ikke utdanningsnivå. Det kunne vært interessant og sett om noen av disse parametere ville hatt betydning. Bruk av medikamenter, og da særlig statiner kan ha en effekt på indekser av arteriell stivhet og dette kan være en grunn til at det ikke alltid blir observert veldig høye verdier av arteriell stivhet, ettersom medikamentbruken statin reduserer, framfor å øke arteriell stivhet (Claridge et al., 2009). Terapeutiske intervensjoner, med blodtrykkssenkende og lipidsenkende medisiner kan redusere progresjonen eller til og med redusere halsarterie IMT (Lee et al., 2007). Selv om pasientene møtte fastende til ultralyd av halsarterien, kunne likevel IMT/arteriell stivhet vært litt høyere dersom personene ikke brukte medikamenter. På den annen side gjelder dette alle pasientene og det er derfor sannsynlig for at det ikke ville gitt noe utslag på sammenhengen mellom FA/FF.

### **5.6.3 Målevariabler**

En svakhet ved å måle arteriell stivhet ved å beregne distensibilitet er at blodtrykk ikke blir målt lokalt ved halsarterien. Grunnen er at det er vanskelig å måle blodtrykk noninvasivt ved halsarterien, og derfor måler de fleste blodtrykk i overarmen. Ettersom

de fleste måler blodtrykket brakialt medfører ikke dette like stor feilkilde som det kunne ha vært dersom det ikke ble gjennomført på samme måte i andre studier.

Svakheter i studien retter seg særlig til innsamlingen av fysisk aktivitetsdataene. Det er ofte slik at deltagerne kan ha vanskeligheter med å huske hva slags aktivitet som ble gjort og hvor hardt/lett dette var. Mengde fysisk aktivitet gjort ved gange og hva som har blitt definert som gange kan være misvisende. Dersom en person har fått full skår på aktivitetsindeksen kan denne personen ha fått dette bare ved å ha gått mye ved lav intensitet. Vi vet med andre ord ikke intensiteten på dette. Men på den annen side så kan det å gå til butikken være mer enn nok fysisk aktivitet for en person i denne pasientgruppen og han/hun har uansett oppfylt definisjonen på FA (jf. avsnitt 2.2.1). Det at det finnes flere usikre momenter med spørreskjema for FA kan medføre støy i datamaterialet, noe som øker muligheter for type 2 feil.

## 6 Konklusjon

Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom intima-media tykkelsen målt i halsarterien og deltageres fysisk aktivitet eller fysiske form, hos et utvalg personer med kjent koronarsykdom og samtidige type 2-diabetes. Det ble heller ikke funnet noen sammenheng mellom arteriell stivhet i halsarterien, kalkulert som distensibilitet og deltageres fysisk aktivitet eller fysiske form.

Årsaken til at det ikke ble funnet noen sammenheng kan være en stor homogenitet i gruppen, liten spredning i intima-media tykkelsen-, distensibilitet- og oksygenopptaksverdiene, få inkluderte samt upresise målinger av fysisk aktivitet og lavt aktivitetsnivå. Det er derfor behov for flere studier på området.

## Referanser

- Alan, S., Ulgen, M. S., Ozturk, O., Alan, B., Ozdemir, L., & Toprak, N. (2003). Relation between coronary artery disease, risk factors and intima-media thickness of carotid artery, arterial distensibility, and stiffness index. *Angiology*, *54*, 261-267.
- Amundsen, B. H., Slørdahl, S., Ståhle, A., & Cider, Å. (2009). Koronarsykdom. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 343-358). Oslo: Helsedirektoratet.
- Anderssen, S. A., Carroll, S., Urdal, P., & Holme, I. (2007). Combined diet and exercise intervention reverses the metabolic syndrome in middle-aged males: results from the Oslo Diet and Exercise Study. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, *17*, 687-695.
- Anderssen, S. A. & Hjermann, I. (2000). Fysisk aktivitet - en sentral faktor i forebyggingen av hjerte- og karsykdom. *Tidsskr.Nor Legeforen.*, *120*, 3168-3172.
- Arnett, D. K., Evans, G. W., & Riley, W. A. (1994). Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am.J.Epidemiol.*, *140*, 669-682.
- Bassuk, S. S. & Manson, J. E. (2003). Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr.Atheroscler.Rep.*, *5*, 299-307.
- Bassuk, S. S. & Manson, J. E. (2005). Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J.Appl.Physiol*, *99*, 1193-1204.
- Binder, J., Bailey, K. R., Seward, J. B., Squires, R. W., Kunihiro, T., Hensrud, D. D. et al. (2006). Aortic augmentation index is inversely associated with cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *Am.J.Hypertens.*, *19*, 1019-1024.
- Björck, L. & Thelle, D. S. (2009). Lipider. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 387-394). Oslo: Helsedirektoratet.
- Blair, S. N., Kohl, H. W., III, Paffenbarger, R. S., Jr., Clark, D. G., Cooper, K. H., & Gibbons, L. W. (1989). Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*, *262*, 2395-2401.
- Börjesson, M., Kjeldsen, S., & Dahlöf, B. (2009). Hypertensjon. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 327-342). Oslo: Helsedirektoratet.
- Bots, M. L., de Jong, P. T., Hofman, A., & Grobbee, D. E. (1997). Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements: associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. *J.Clin.Epidemiol.*, *50*, 801-807.



- Casiglia, E., Palatini, P., Da, R. S., Pagliara, V., Puato, M., Dorigatti, F. et al. (2000). Effect of blood pressure and physical activity on carotid artery intima-media thickness in stage 1 hypertensives and controls. *Am.J.Hypertens.*, *13*, 1256-1262.
- Claridge, M. W., Bate, G. R., Hoskins, P. R., Adam, D. J., Bradbury, A. W., & Wilkink, A. B. (2009). Measurement of arterial stiffness in subjects with vascular disease: Are vessel wall changes more sensitive than increase in intima-media thickness? *Atherosclerosis*, *205*, 477-480.
- Crawford, M. H., DiMarco, J. P., & Paulus, W. J. (2010). *Cardiology*. (vols. 3rd ed.) Philadelphia: Mosby Elsevier.
- Dahl, H. A. & Rinvik, E. (1999). *Menneskets funksjonelle anatomi: med hovedvekt på bevegelsesapparatet*. Oslo: Cappelen akademisk forlag.
- Ebrahim, S., Papacosta, O., Whincup, P., Wannamethee, G., Walker, M., Nicolaides, A. N. et al. (1999). Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, *30*, 841-850.
- el-Sayed, M. S. & Davies, B. (1995). A physical conditioning program does not alter fibrinogen concentration in young healthy subjects. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *27*, 485-489.
- Elwood, P. C., Yarnell, J. W., Pickering, J., Fehily, A. M., & O'Brien, J. R. (1993). Exercise, fibrinogen, and other risk factors for ischaemic heart disease. Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Br.Heart J.*, *69*, 183-187.
- Espeland, M. A., Craven, T. E., Riley, W. A., Corson, J., Romont, A., & Furberg, C. D. (1996). Reliability of longitudinal ultrasonographic measurements of carotid intimal-medial thicknesses. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study Research Group. *Stroke*, *27*, 480-485.
- Ferreira, I., Twisk, J. W., Stehouwer, C. D., van Mechelen, W., & Kemper, H. C. (2003). Longitudinal changes in .VO<sub>2</sub>max: associations with carotid IMT and arterial stiffness. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *35*, 1670-1678.
- Folsom, A. R., Eckfeldt, J. H., Weitzman, S., Ma, J., Chambless, L. E., Barnes, R. W. et al. (1994). Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke*, *25*, 66-73.
- Grobbee, D. E. & Bots, M. L. (1994). Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J.Intern.Med.*, *236*, 567-573.
- Hägg, U., Wandt, B., Bergström, G., Volkmann, R., & Gan, L. M. (2005). Physical exercise capacity is associated with coronary and peripheral vascular function in healthy young adults. *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol*, *289*, H1627-H1634.
- Hagströmer, M. & Hassmén, P. (2009). Å vurdere og styre fysisk aktivitet. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 117-135). Oslo: Helsedirektoratet.

- Hamer, M. & Steptoe, A. (2008). Walking, vigorous physical activity, and markers of hemostasis and inflammation in healthy men and women. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, 18, 736-741.
- Hellénus, M.-L. (2009). Metabolsk syndrom. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 404-420). Oslo: Helsedirektoratet.
- Helsedirektoratet (2009a). *Diabetes: forebygging, diagnostikk og behandling*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Helsedirektoratet (2009b). *Nasjonale retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Helsedirektoratet (2010). *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge: resultater fra en kartlegging i 2009-2010*. Oslo: Helsedirektoratet.
- Hurwitz, E. N. & Netterström, B. (2001). The intima media thickness and coronary risk factors. *Int.Angiol.*, 20, 118-125.
- Jae, S. Y., Carnethon, M. R., Heffernan, K. S., Choi, Y. H., Lee, M. K., & Fernhall, B. (2007). Association between cardiorespiratory fitness and prevalence of carotid atherosclerosis among men with hypertension. *Am.Heart J.*, 153, 1001-1005.
- Kasikcioglu, E., Kayserilioglu, A., Oflaz, H., & Akhan, H. (2005). Aortic distensibility and left ventricular diastolic functions in endurance athletes. *Int.J.Sports Med.*, 26, 165-170.
- Kozakova, M., Palombo, C., Mhamdi, L., Konrad, T., Nilsson, P., Staehr, P. B. et al. (2007). Habitual physical activity and vascular aging in a young to middle-age population at low cardiovascular risk. *Stroke*, 38, 2549-2555.
- Kronenberg, F., Pereira, M. A., Schmitz, M. K., Arnett, D. K., Evenson, K. R., Crapo, R. O. et al. (2000). Influence of leisure time physical activity and television watching on atherosclerosis risk factors in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*, 153, 433-443.
- Kupari, M., Hekali, P., Keto, P., Poutanen, V. P., Tikkanen, M. J., & Standerstkjold-Nordenstam, C. G. (1994). Relation of aortic stiffness to factors modifying the risk of atherosclerosis in healthy people. *Arterioscler.Thromb.*, 14, 386-394.
- Lakka, T. A., Laukkanen, J. A., Rauramaa, R., Salonen, R., Lakka, H. M., Kaplan, G. A. et al. (2001). Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Ann.Intern.Med.*, 134, 12-20.
- LaMonte, M. J., Eisenman, P. A., Adams, T. D., Shultz, B. B., Ainsworth, B. E., & Yanowitz, F. G. (2000). Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: the LDS Hospital Fitness Institute cohort. *Circulation*, 102, 1623-1628.
- Landmark, K. (2001). Røyking og koronar hjertesykdom. *Tidsskr.Nor Laegeforen.*, 121, 1710-1712.

- Laurent, S., Cockcroft, J., Van, B. L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D. et al. (2006). Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur.Heart J.*, *27*, 2588-2605.
- Lee, C. D., Jae, S. Y., Iribarren, C., Pettee, K. K., & Choi, Y. H. (2009). Physical fitness and carotid atherosclerosis in men. *Int.J.Sports Med.*, *30*, 672-676.
- Lee, E. J., Kim, H. J., Bae, J. M., Kim, J. C., Han, H. J., Park, C. S. et al. (2007). Relevance of common carotid intima-media thickness and carotid plaque as risk factors for ischemic stroke in patients with type 2 diabetes mellitus. *AJNR Am.J.Neuroradiol.*, *28*, 916-919.
- Libby, P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, *420*, 868-874.
- Luedemann, J., Schminke, U., Berger, K., Piek, M., Willich, S. N., Döring, A. et al. (2002). Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*, *33*, 2929-2935.
- Margeirsdottir, H. D., Stensaeth, K. H., Larsen, J. R., Brunborg, C., & Dahl-Jørgensen, K. (2010). Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study. *Diabetes Care*, *33*, 2043-2048.
- Mattace-Raso, F. U., van der Cammen, T. J., Hofman, A., van Popele, N. M., Bos, M. L., Schalekamp, M. A. et al. (2006). Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*, *113*, 657-663.
- Niebauer, J., Hambrecht, R., Velich, T., Hauer, K., Marburger, C., Kalberer, B. et al. (1997). Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation*, *96*, 2534-2541.
- Östenson, C.-G., Birkeland, K., & Henriksson, J. (2009). Diabetes mellitus- type 2. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 294-304). Oslo: Helsedirektoratet.
- Östenson, C.-G., Henriksson, J., & Birkeland, K. (2009). Diabetes mellitus - type 1. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 285-293). Oslo: Helsedirektoratet.
- Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., Yang, W. Y., An, Z. X. et al. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, *20*, 537-544.
- Pauletto, P., Palatini, P., Da, R. S., Pagliara, V., Santipolo, N., Baccillieri, S. et al. (1999). Factors underlying the increase in carotid intima-media thickness in borderline hypertensives. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, *19*, 1231-1237.
- Powell, K. E., Thompson, P. D., Caspersen, C. J., & Kendrick, J. S. (1987). Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu.Rev.Public Health*, *8*, 253-287.

- Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O., & Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, *316*, 1043-1047.
- Rankinen, T., Rauramaa, R., Vaisanen, S., Penttila, I. M., & Uusitupa, M. (1994). Relation of habitual diet and cardiorespiratory fitness to blood coagulation and fibrinolytic factors. *Thromb.Haemost.*, *71*, 180-183.
- Rauramaa, R., Rankinen, T., Tuomainen, P., Vaisanen, S., & Mercuri, M. (1995). Inverse relationship between cardiorespiratory fitness and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, *112*, 213-221.
- Reneman, R. S., Meinders, J. M., & Hoeks, A. P. (2005). Non-invasive ultrasound in arterial wall dynamics in humans: what have we learned and what remains to be solved. *Eur.Heart J.*, *26*, 960-966.
- Rössner, S. (2009). Overvekt og fedme. In R.Bahr (Ed.), *Aktivitetshåndboken. Fysisk aktivitet i forebygging og behandling* (pp. 466-483). Oslo: Helsedirektoratet.
- Ryden, L., Standl, E., Bartnik, M., Van den Berghe, G., Betteridge, J., de Boer, M. J. et al. (2007). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur.Heart J.*, *28*, 88-136.
- Salonen, J. T. & Salonen, R. (1993). Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, *87*, II56-II65.
- Sand, O., Haug, E., & Sjaastad, Ø. V. (2001). *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag AS.
- Sandrock, M., Schulze, C., Schmitz, D., Dickhuth, H. H., & Schmidt-Trucksäss, A. (2008). Physical activity throughout life reduces the atherosclerotic wall process in the carotid artery. *Br.J.Sports Med.*, *42*, 839-844.
- Schmidt-Trucksäss, A. S., Grathwohl, D., Frey, I., Schmid, A., Boragk, R., Upmeier, C. et al. (1999). Relation of leisure-time physical activity to structural and functional arterial properties of the common carotid artery in male subjects. *Atherosclerosis*, *145*, 107-114.
- Schmitz, K. H., Arnett, D. K., Bank, A., Liao, D., Evans, G. W., Evenson, K. R. et al. (2001). Arterial distensibility and physical activity in the ARIC study. *Med.Sci.Sports Exerc.*, *33*, 2065-2071.
- Simons, P. C., Algra, A., Bots, M. L., Grobbee, D. E., & van der Graaf, Y. (1999). Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation*, *100*, 951-957.
- Skender, M. L., Goodrick, G. K., Del Junco, D. J., Reeves, R. S., Darnell, L., Gotto, A. M. et al. (1996). Comparison of 2-year weight loss trends in behavioral treatments

of obesity: diet, exercise, and combination interventions. *J.Am.Diet.Assoc.*, 96, 342-346.

- Stensland-Bugge, E., Bønaa, K. H., & Joakimsen, O. (1997). Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study. *Stroke*, 28, 1972-1980.
- Stensland-Bugge, E., Bønaa, K. H., & Joakimsen, O. (2001). Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromso study. *Atherosclerosis*, 154, 437-448.
- Stensland-Bugge, E., Bønaa, K. H., Joakimsen, O., & Njølstad, I. (2000). Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later : the Tromso study. *Stroke*, 31, 574-581.
- Stratton, J. R., Chandler, W. L., Schwartz, R. S., Cerqueira, M. D., Levy, W. C., Kahn, S. E. et al. (1991). Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation*, 83, 1692-1697.
- Strømme, S. B. (2002). *Fysisk aktivitet og helse: anbefalinger*. (vols. Rev. utg.) Oslo: Sosial- og helsedirektoratet.
- Tanaka, H., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (1998). Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 18, 127-132.
- Tanaka, H., Dinunno, F. A., Monahan, K. D., Clevenger, C. M., DeSouza, C. A., & Seals, D. R. (2000). Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102, 1270-1275.
- Tegos, T. J., Kalodiki, E., Sabetai, M. M., & Nicolaidis, A. N. (2001). The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology*, 52, 89-98.
- Tjønnå, A. E., Lund Nilssen, T. I., Slørdahl, S. A., Vatten, L., & Wisløff, U. (2010). The association of metabolic clustering and physical activity with cardiovascular mortality: the HUNT study in Norway. *J.Epidemiol.Community Health*, 64, 690-695.
- Touboul, P. J., Hennerici, M. G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N. et al. (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc.Dis.*, 23, 75-80.
- Vaitkevicius, P. V., Fleg, J. L., Engel, J. H., O'Connor, F. C., Wright, J. G., Lakatta, L. E. et al. (1993). Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*, 88, 1456-1462.
- Waddell, T. K., Dart, A. M., Medley, T. L., Cameron, J. D., & Kingwell, B. A. (2001). Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension*, 38, 927-931.

Wareham, N. J., Jakes, R. W., Rennie, K. L., Schuit, J., Mitchell, J., Hennings, S. et al. (2003). Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr.*, 6, 407-413.

WHO (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation* Geneva: World health organization.

WHO (2007). *Prevention of cardiovascular disease. Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. Geneva: World health organization.

# Vedlegg

Vedlegg 1: Forespørsel om deltagelse i studien

Vedlegg 2: Informasjonsskriv og samtykkeerklæring til deltagelse i studien

Vedlegg 3: Spørreskjema

## Forespørsel om deltagelse i forskningsprosjekt

Kjære .....

Med bakgrunn i din tidligere deltagelse i ASCET-studien, ledet av Alf Åge Pettersen ved Oslo universitetssykehus Ullevål, inviteres du med dette til å være med i en ny klinisk studie som utgår fra samme forskningsgruppe. Studien vil starte opp nå i sommer 2010, og er planlagt avsluttet omkring årsskifte 2011/ 2012.

Vedlagt finner du nærmere informasjon om bakgrunn og hensikt med studien, og hva den vil innebære for deg som deltager. Kort fortalt er dette en studie på effekten av fysisk trening hos personer med både kransåresykdom og type 2-diabetes.

Vi håper at du er interessert i å delta, og har **allerede reservert tidspunkt for første undersøkelsesdag** ("testdag") i studien. Du har fått time:

Dag: \_\_\_\_\_ Dato: \_\_\_\_\_ Klokken: \_\_\_\_\_

Oppmøte ved: **SENTER FOR KLINISK HJERTEFORSKNING, ROM 159, HJERTEMEDISINSK POLIKLINIKK** (Medisinsk inngang, Bygg 3, 1. etasje).

Ta med: **Gode sko og eventuelt treningstøy /skift.**

Det vil bli konsultasjon med lege, EKG-undersøkelse og tredemølletest for måling av oksygenopptak. Det hele vil ta ca 2 timer.

Vi vil sette pris på om du tar kontakt med en av de undertegnede for å **bekreft**/**avkreft** om du vil delta i studien, om tidspunktet passer, eller hvis du har spørsmål angående studien.

På forhånd takk!

Med vennlig hilsen

Rune Byrkjeland

Lege  
[Redacted]  
[Redacted]

Ingebjørg Seljeflot

Professor dr. philos  
[Redacted]

Svein Solheim

Overlege dr. med  
[Redacted]



## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet *”Fysisk trening hos personer med kransåresykdom og type 2 diabetes”*

### **Bakgrunn**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie som har til hensikt å undersøke effekten av fysisk trening hos personer med kransåresykdom og type 2 diabetes.

Du inviteres til å være med i studien på bakgrunn av din deltagelse i ASCET-studien. Denne studien ledes av samme forskningsgruppe ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Gjennom ASCET-studien har vi kjennskap til at du har kransåresykdom og i tillegg type 2 diabetes eller har fått påvist forhøyet blodsukker på en eller flere blodprøver.

Type 2 diabetes gir økt risiko for utvikling av kransåresykdom og kan forårsake mer alvorlig kransåresykdom hos personer som har begge diagnoser. Det er økende forekomst av type 2 diabetes i verden og andelen av pasienter med kransåresykdom som i tillegg har type 2 diabetes, stiger. Forskning har vist at fysisk trening har gunstig innvirkning på både kransåresykdom og type 2 diabetes, men nøyaktig hvilke mekanismer som er involvert er ikke fullt ut kartlagt. I tillegg er det få studier som har undersøkt virkningen av fysisk trening hos personer med *begge* disse sykdommene. På bakgrunn av dette ønsker vi å se nærmere på ulike effekter av fysisk trening hos personer med både kransåresykdom og type 2 diabetes.

### **Hva innebærer studien?**

De som er interessert i å delta vil bli innkalt til en ”testdag” på Oslo Universitetssykehus, Ullevål, bestående av legekonsultasjon og en test på tredemølle. Sykdomsstatus og eventuelle begrensninger i forhold til trening vil bli kartlagt, sikkerheten ved deltagelse i et treningsprogram vil bli vurdert og fysisk form vil bli testet.

Deltagerne vil deretter bli innkalt til en ”undersøkelsesdag”, også på Oslo Universitetssykehus, Ullevål, hvor det vil bli utført flere undersøkelser: Blodprøver, urinprøve, ultralyd av hjerte, ultralyd av blodårer på halsen og vevsprøve fra fettvev. I tillegg vil man bli bedt om å fylle ut spørreskjema angående livskvalitet og kostvaner.

Deltagerne vil bli tilfeldig fordelt i to grupper – en treningsgruppe og en kontrollgruppe.

Treningsgruppen deltar i et 12 måneders treningsprogram utviklet i samarbeid med Norges Idrettshøgskole. Treningsprogrammet vil bestå av fellestreninger i sal på Norges Idrettshøgskole og individuell trening hjemme. Mengden og intensiteten på treningen vil til å begynne med være lav og tilpasset personer uten tidligere treningserfaring, for deretter å øke over en periode på ca to måneder til man er på et nivå der man trener minst 150 minutter per uke, fordelt på minimum tre dager.

Etter 12 måneder vil alle deltagere gjennomgå de samme undersøkelser som ble gjennomførte ved starten av studien. Det vil i tillegg bli tatt blodprøver etter 3 og 6 måneder av alle deltagerne.

Kontrollgruppen vil bli fulgt opp på vanlig måte av fastlege, men delta i oppfølgingsundersøkelsene.

Alle resultater på de utførte undersøkelsene og testene vil bli lagret, og vi ber om din tillatelse til å bruke disse opplysningene i forskningsprosjektet.

### **Mulige fordeler og ulemper**

Deltagere som trekkes til treningsgruppen vil gjennom et strukturert treningsprogram få mulighet til å bedre sin fysiske form, med de gunstige innvirkninger dette kan ha på mange kroppslige funksjoner. Fysisk aktivitet kan dog i seg selv ha uheldige effekter hos enkelte personer med kransåresykdom. Et av formålene med legekonsultasjonen og tredemølltesten under ”testdagen” er å identifisere eventuelle risikopersoner for dette. Tredemølltesten utføres i trygge omgivelser og med lege til stede. Resultatet av testen vil danne grunnlaget for individuelle anbefalinger angående hvilke intensitetsgrenser man bør holde seg innenfor under trening.

Hos personer med liten treningsbakgrunn vil det også være en risiko for belastningsskader i muskel-/skjelettsystemet når man starter opp med trening, men gjennom gradvis opptrapping av treningen og tett oppfølging av kompetente personer vil denne risikoen minimaliseres.

Deltagere i kontrollgruppen vil ikke ha spesielle fordeler av studien, bortsett fra den informasjon og kunnskap de får gjennom den kliniske oppfølging og de undersøkelsene de gjennomgår. Erfaringene fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnoser.

### **Biobank**

Blodprøver og fettvevsbiopsier som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet, vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken, Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Biobanken planlegges å vare til 2030. Etter dette vil materialet bli ødelagt etter interne retningslinjer.

### **Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?**

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger. Opplysningene blir senest slettet 2030.

### **Frivillig deltakelse**

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset.

Studien ledes av de ansvarlige for ASCET-studien, professor Harald Arnesen og professor Ingebjørg Seljeflot. Lege Rune Byrkjeland, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål vil være kontaktperson og ledende prosjektmedarbeider for denne studien. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte sistnevnte på telefon [REDACTED] / [REDACTED].

## Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

## Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

-----  
(Signert, rolle i studien, dato)

### VEDLEGG 3

#### EPIC physical activity questions

1. We would like to know the type and amount of physical activity involved in your work. Please tick what best corresponds to your present activities from the following four possibilities:
  - Sedentary occupation \_\_\_\_\_  
You spend most of your time sitting (such as in an office)
  - *or* Standing occupation \_\_\_\_\_  
You spend most of your time standing or walking. However, your work does not require intense physical effort (e.g. shop assistant, hairdresser, guard, etc.)
  - *or* Physical work \_\_\_\_\_  
This involves some physical effort including handling of heavy objects and use of tools (e.g. plumber, cleaner, nurse, sports instructor, electrician, carpenter, etc.)
  - *or* Heavy manual work \_\_\_\_\_  
This involves very vigorous physical activity including handling of very heavy objects (e.g. docker, miner, bricklayer, construction worker, etc.)
2. In a typical week during the past 12 months, how many hours did you spend on each of the following activities? (Put '0' if none)
  - Walking, including walking to work, shopping and leisure  
in summer \_\_\_\_\_ hours per week  
in winter \_\_\_\_\_ hours per week
  - Cycling, including cycling to work and during leisure time  
in summer \_\_\_\_\_ hours per week  
in winter \_\_\_\_\_ hours per week
  - Gardening  
in summer \_\_\_\_\_ hours per week  
in winter \_\_\_\_\_ hours per week
  - Housework such as cleaning, washing, cooking, childcare  
\_\_\_\_\_ hours per week
  - Do-it-yourself  
\_\_\_\_\_ hours per week
  - Other physical exercise such as keep fit, aerobics, swimming, jogging  
in summer \_\_\_\_\_ hours per week  
in winter \_\_\_\_\_ hours per week
3. In a typical week during the past year did you practise any of these activities vigorously enough to cause sweating or a faster heartbeat?  
Yes \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Don't know \_\_\_\_\_
- If yes, for how many hours per week in total did you practise such vigorous physical activity? (Put '0' if none)  
\_\_\_\_\_ hours per week
4. In a typical day during the past 12 months, how many floors of stairs did you climb up? (Put '0' if none)  
\_\_\_\_\_ floors per day



