

Oslo høsten 2008

Studentoppgave:

**ARTERIELL KALSIFISERING MÅLT MED
APPLANASJONSTONOMETRI HOS DIALYSEPASIENTER**



Av: Inger Benedicte Elve og
Johanna Elin Géhin

Veileder: Dr.med Håvard Viko,
prof. Dr.med Ingrid Os
Nyremedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus



ABSTRACT

BACKGROUND: Cardiovascular disease is one of the most serious complications following end-stage renal disease. This is most likely caused by a combination of the classical cardiovascular risk factors and the vasculotoxicity of uremia. ESRD is associated with both intima- and media-sclerosis, which leads to increased arterial stiffness, PWV and AIx. The objectives of our study were to assess pulse pressure, PWV and AIx as markers of arterial stiffness, and to look for correlations with other parameters.

METHODS: Central aortic pressure and various indices were determined using the SphygmoCor apparatus. The study was undertaken in 21 patients with ESRD at the dialysis unit at Ullevål University Hospital.

RESULTS AND CONCLUSIONS : We found that PP, PWV and AIx are not concurrent parameters of arterial stiffness. PWV appears to be a more specific marker of arterial stiffness than AIx. We found a strong correlation ($P = 0,000$) between triglycerides and PWV, but no correlations between cholesterol and PWV. This result suggests not only that ESRD-patients have higher levels of triglycerides, but also that triglycerides have a different pathophysiological significance in these patients. We found positive correlations between KT/V and AIx, but no correlations with PWV. This is surprising and could suggest that those who are well dialysed have higher AIx and hence stiffer arteries.

INNHALDSFORTEGNELSE

Introduksjon	s 4
Metode og materiale	s 6
Teoridel	s 6
Materiale og utførelse	s 14
Resultater	s 16
Diskusjon	s 30
Konklusjon	s 37
Litteraturliste	s 38

INTRODUKSJON

Kardiovaskulær sykdom er en av de mest alvorlige komplikasjonene til fremskreden nyresykdom, og kardiovaskulær sykdom er den vanligste dødsårsaken hos dialysepasienter.

Kardiovaskulære risikofaktorer og primær kardiovaskulær sykdom har en tendens til å forekomme sammen med kronisk nyresykdom. (Med primær kardiovaskulær sykdom menes sykdom som foreligger uavhengig av redusert nyrefunksjon.) Men det er usikkert hvorvidt de høye kardiovaskulære mortalitetsratene kan forklares av høyere forekomst av de klassiske kardiovaskulære risikofaktorene og primær kardiovaskulær sykdom. I dyrestudier har man nemlig vist at det uremiske miljø både er vaskulotoksisk og kardiotoksisk. Akselerert kardiovaskulær sykdom som en følge av uremi kan altså ligge bak de høye dødsratene hos pasienter med kronisk nyresykdom. [1].

Foley studien fra 2005 hadde som mål å bestemme prevalensen av kardiovaskulære risikofaktorer i den generelle populasjonen basert på nyrefunksjonen målt v GFR. Der fant man at det totale antallet kardiovaskulære abnormaliteter var assosiert til graden av nyrefunksjon. Hos den gruppen med dårligst nyrefunksjon hvor GFR var mindre enn 30 ml / min pr 1,73 m² fant man i gjennomsnitt 4 kardiovaskulære risikofaktorer. Hos den gruppen med den laveste graden av nyresvikt hvor GFR var minst 90 ml / min pr 1,73 m² fant man tilstedeværelse av 1 kardiovaskulær risikofaktor. Til og med når man justerte for alder, rase, selvrapportert hypertensjon, selvrapportert kardiovaskulær sykdom, selvrapportert diabetes mellitus, røyke status og andre demografiske karakteristika, fant man en relativt robust assosiasjon mellom antallet kardiovaskulære risikofaktorer og en GFR på mindre enn 60 ml / min per 1,73 m². [1]

I Foley studien finner man videre at kronisk nyresykdom er mer vanlig enn man tidligere trodde, og at underbehandlede kardiovaskulære risikofaktorer er overrepresentert hos pasienter med kronisk nyresykdom. Man konkluderer med at det er mer sannsynlig at pasienter med kronisk nyresykdom trenger intervensjon mot kardiovaskulære risikofaktorer enn de uten kronisk nyresykdom, og at strategier som fører til tidligere oppdagelse av kronisk nyresykdom kan være vel så effektivt for forebyggelsen av kardiovaskulær sykdom som for opprettholdelse av en god nyrefunksjon. [1]

En av grunnene til den økte kardiovaskulære mortaliteten hos dialysepasienter, er at de har økt kalsifisering av både hjerteklaffer og kartere.[2] Det er vist at ved vaskulær kalsifisering blir karteret stivere, og at dette er en sterk uavhengig prediktor av kardiovaskulær mortalitet.[3] Det er også vist at vaskulær kalsifisering er korrelert til venstre ventrikkel hypertrofi hos dialysepasienter.[4]

Det finnes 3 undergrupper av vaskulær kalsifisering: intima forkalkning, media forkalkning og arteriolosklerose. Intima forkalkning er den klassiske atherosklerosen forårsaket av endotelskade. Den korrelerer sterkt med klassiske risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Media forkalkning er mye sterkere assosiert med terminal nyresvikt. Den gir i motsetning til intimaforkalkning ikke reduksjon i karlumen, og forekommer ofte i mellomstore muskulære arterier hos eldre individ. Arteriolosklerose er vanligst i nyrer og forekommer hyppig ved hypertensjon og diabetes. Ved (terminal) nyresvikt finner man både økt intima sklerose og media sklerose.[5]. I tillegg skjer en fenotypisk omlegging som gir nedsatt inhibisjon av vaskulær kalsifisering. [6],[7].

Det er utviklet en metode for å studere vaskulær kalsifisering ved hjelp av applanasjonstonometri. Ved hjelp av denne teknikken får en et mål på elastisiteten i kartreet både ved å måle farten pulsølgen forplanter seg langs kartreet med, og måten pulsølgen blir reflektert på uttrykt ved en indeks AIX.

Når kartreet blir stivere, øker både pulstrykket og farten pulstrykket forplanter seg langs kartreet med, og refleksjonen av pulsølgen langs kartreet endrer seg. I klinisk praksis er pulstrykk lettere å måle enn PWV / AIX og kan også være en god markør på graden av karstivhet. [6,7]

Det er foreslått at media sklerose er en viktig årsak til økt PWV / AIX hos dialysepasienter, og det finnes data som indikerer korrelasjon mellom tid pasienter har vært i dialyse og grad av media sklerose [34].

Målene med vår studie har vært å:

I: Sammenligne pulstrykk, PWV og AIX for å se om de er sammenfallende markører for hvor stive blodkarene er.

II: Pulstrykket øker med økende alder. Vi ønsket å undersøke om pulstrykk, PWV og AIX korrelerer med alder hos dialysepasienter eller om denne sammenhengen er opphevet.

III: Måle graden av venstre ventrikkel hypertrofi ved hjelp av EKG, og undersøke om det er korrelasjon mellom venstre ventrikkel hypertrofi, PWV og AIX.

IV: Undersøke om det er sammenheng mellom PWV / AIX og tid i dialyse. Sammenligne PWV og AIX før og etter dialyse for å se effekten av dialyseprosedyren.

METODE OG MATERIALE

Teoridel

Nyresvikt er som nevnt i introduksjonen assosiert med høy grad av karstivhet, både i form av intima- og mediasklerose. *SphygmoCor* har utviklet en non-invasiv metode for å visualisere dette. Metoden bygger på at det er hemodynamisk informasjon i formen på den arterielle trykkbølgen.[8]. Tidligere ble dette målt ved hjelp av invasive trykkmålinger i aorta [9].

Målingene kan brukes som et supplement til konvensjonell blodtrykksmåling. Pulsbølgekonfigurasjonen gir verdifull tilleggsinformasjon om interaksjonen mellom hjertet som pumpe og det perifere arterielle systemet. [10]. De elastiske og geometriske egenskapene til arteriene, gjør at pulsølgen endrer form mens den forflytter seg langs arterietreet. Dette betyr at kvaliteten på pulsølgen kan variere mye for et gitt middel-arteriestrykk [11].

Karstivhet

Det systemiske arterielle systemet kan deles inn i tre anatomiske og funksjonelle regioner:

- 1)Store elastiske arterier (aorta, aa.carotis, -iliaca, osv.).
 - Disse virker som et reservoir eller trykkbuffer som lagrer blod under systolen og sender det videre under diastolen.
- 2)Muskulære arterier
 - Regulerer blant annet hastigheten på pulsølgen ved endringer i tonus i veggens glatte muskulatur.
- 3)Arteriolenene
 - Regulerer perifer motstand ved kaliberendringer

Større endringer i store sentrale elastiske arterier, som endring av elastisitet, skjer over tid. Akutte endringer i veggens egenskaper i disse store arteriene, som økt strekk og lagring av kinetisk energi under systolen, er passive. For muskulære arterier og arterioler er endringer i veggens egenskaper ofte akutte og aktive i form av endringer i tonus i veggens glatte muskulatur. [9]

Alder og hypertensjon har liten effekt på stivhet i muskulære arterier, mens medikamenter har liten direkte effekt på elastiske arterier. [9]

I elastiske arterier, som de store sentrale, lagres noe av den kinetiske energien fra pulsølgen i systolen i arterieveggen i form av økt strekk. Denne energien frigjøres i diastolen. Det genereres da en reflektert pulsølge. Energien som frigjøres fra arterieveggen i diastolen gjør at det perifere perfusjonstrykket opprettholdes i hele hjertesykklus. Perfusjonstrykket under diastolen er blant annet viktig for koronar perfusjon.

Økt stivhet i elastiske arterier er den viktigste årsaken til økt pulstrykk hos individer med degenerasjon og hyperplasi av arterieveggen. Ved økende stivhet øker strømningshastigheten til både den perifertgående og den reflekterte bølgen. [9]

Økt stivhet i de store elastiske arteriene gjør altså at den reflekterte pulsølgen returnerer tidligere til venstre ventrikkel. Den reflekterte trykkølgen, som hos karfriske returnerer i diastolen, vil tendere til å returnere under systolen. Jo høyere grad av karstivhet, jo tidligere returnerer pulsølgen. Når denne returnerer tidligere, vil systolisk trykk og venstre ventrikkels afterload øke. Dette gir økt tensjon og oksygenbehov i myokard. Samtidig vil diastolisk trykk synke, noe som vil redusere koronar arterieperfusjon. Dette er en ugunstig kombinasjon som øker risikoen for kardiovaskulære katastrofer. Redusert koronar perfusjon gir økt risiko for angina og hjerteinfarkt. Økt venstre ventrikkel-load gir økt risiko for hjertesvikt.

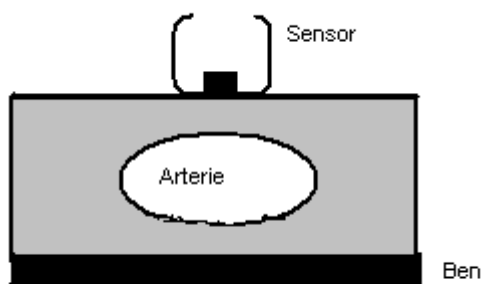
Vasoaktive medikamenter har liten direkte effekt på store elastiske arterier. Men de kan allikevel endre amplituden på pulsølgerrefleksjonen og AIX ved å modifisere stivheten i muskulære arterier, og dermed modifisere transmisjonshastigheten til den reflekterte ølgen fra periferien til hjertet. [9]

Uavhengige studier har vist at sentral arteriell stivhet er økt hos eldre individer, samt pasienter med koronararteriesykdom, hjerteinfarkt, hjertesvikt, hypertensjon, cerebralt insult, diabetes mellitus, terminal nyresvikt og hyperkolesterolemi. [9]

Applanasjonstonometri

Ved hjelp av SphygmoCor kan man indirekte måle pulsølgekonfigurasjonen sentralt i aorta non-invasivt. Den utledes ved hjelp av en matematisk formel fra målinger gjort perifert.

Den perifere pulsølgens form registreres ved hjelp av applanasjonstonometri. Prinsippet for dette er at man ved hjelp av en trykksensor registrerer den dynamiske kraften som arterien ved sin pulsasjon utøver på sensoren. Ved hjelp av en probe med innebygget sensor, blir arterien delvis komprimert mot en hard struktur, i dette tilfellet ben. Nå kan sensoren registrere kraften som pulsølgen utøver på arterieveggen. Signalet som blir produsert tilsvarer den intravaskulære pulsen.[10],[12]



Applanasjonstonometri

Transfer function

Man har utledet en "transfer function" for forholdet mellom pulsølgen perifert og i aorta. Prinsippet for Sphygmocor er at man ved hjelp av applanasjonstonometri detekterer pulsølgen perifert, og derfra utleder den sentrale pulsølgen ved hjelp av en matematisk formel. På denne måten får man non-invasivt et indirekte mål på den sentrale pulsølgekongfigurasjonen.

"Transfer function" bestemmes av de fysiske egenskapene til det arterielle system. Her er det selvfølgelig individuelle forskjeller, men man har utledet funksjonen som et gjennomsnitt av "transfer functions" hos flere forsøkspersoner. Studier viser at hovedkomponentene for funksjonen ikke endrer seg betydelig mellom ulike individer. Man har vist at individuelle "transfer functions" kun er marginalt bedre enn den generelle for beregning av sentralt trykk. [10],[13],[14].

Pulsølgens form

Pulsølgen endrer form når den vandrer perifert langs arterietreet. Amplituden øker, og i tillegg vil den perifere pulsen blant annet ha en smalere og skarpere systolisk topp. [10],[12],[15].

Den normale økningen i pulstrykk fra sentralt til perifert er blant annet avhengig av hjertefrekvens. Jo høyere frekvens, jo større økning. Differansen i pulstrykk mellom sentrale arterier og periferi er mindre hos eldre.[12]. Dette skyldes stivere arterier, som gir økt refleksjon av pulsølgen, som igjen øker sentralt pulstrykk.

Konvensjonell blodtrykksmåling tar ikke hensyn til at kvaliteten på pulsølgen endres fra sentralt til periferi, og at endringene avhenger av hjertefrekvens. Pulsølgeanalyse ved hjelp av *SphygmoCor* gir derfor viktig tilleggsmåling.[8].

Pulsølgekongfigurasjon i aorta

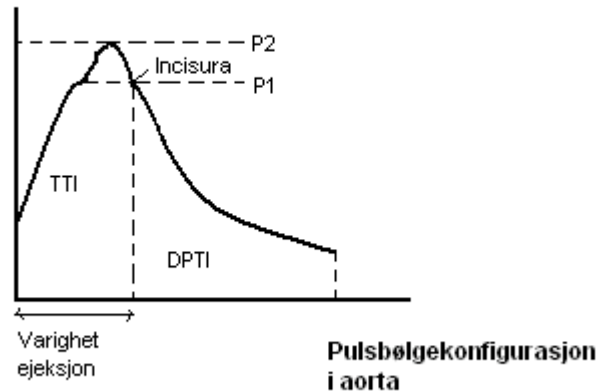
Som tidligere nevnt kalkuleres egenskaper ved den sentrale trykkølgen ut i fra den perifere ved hjelp av en "transfer function". Når pulsen i aorta er beregnet, kan en rekke parametre kalkuleres ut fra denne.

Formen på den systoliske pulsølgen i aorta avhenger av ejeksjonsølgen fra venstre ventrikkel og elastiske og geometriske egenskaper ved aorta ascendens. Hvis elastisiteten i aorta er bevart, vil refleksjonen av pulsølgen bli liten.[10]

Ulike parametre kan leses av fra pulsølgens form.

- Blant annet:
1. Den første systoliske skulder, P1
 2. Systolens topp, P2
 3. Endesystolisk trykk
 4. Relativt areale under systole (TTI) og diastole (DPTI)

Differansen mellom P1 og P2 er mål på trykkøkning under systolen, som avhenger av i hvor stor grad trykkbølgen reflekteres under systolen. Dette er igjen et mål på karstivhet.



PWV

Pulsbølgehastigheten (Pulse Wave Velocity) er avhengig av stivheten på kartreet. Jo stivere kar, jo raskere beveger pulsølgen seg fremover.

PWV er kun avhengig av egenskapene til karveggen, og er dermed et direkte mål på karstivhet. PWV er vist å være en prognostisk markør for kardiovaskulær sykdom og generell mortalitet og morbiditet. [16]

PWV bestemmes ved at man registrerer pulsølgen form på to steder rett etter hverandre, henholdsvis AA.carotis og –radialis for PWV i A.brachialis og AA.carotis og –femoralis for PWV i aorta.

EKG-registrering foretas samtidig med pulsølgerregistreringene. Tiden det tar trykkølgen å nå det perifere registreringspunktet, beregnes ut i fra forsinkelsen mellom referansepunkter i EKG'et og tidspunktet når pulsølgen registreres perifert.

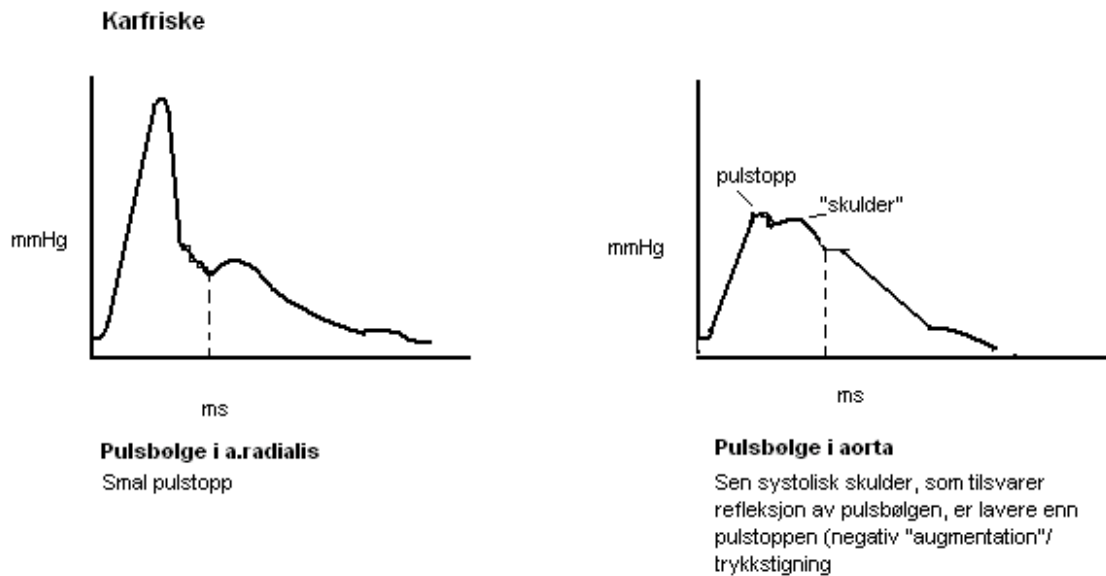
Trykkølgen reisevei bestemmes ut i fra målt kroppsoverflate fra incisura jugularis til registreringspunktet over henholdsvis AA.radialis, -carotis og –femoralis. *SphygmoCor* beregner så PWV ved å dividere trykkølgen reisevei med tiden det tar den å nå det perifere registreringspunktet. [17]

”Augmentation pressure” / Trykkøkning

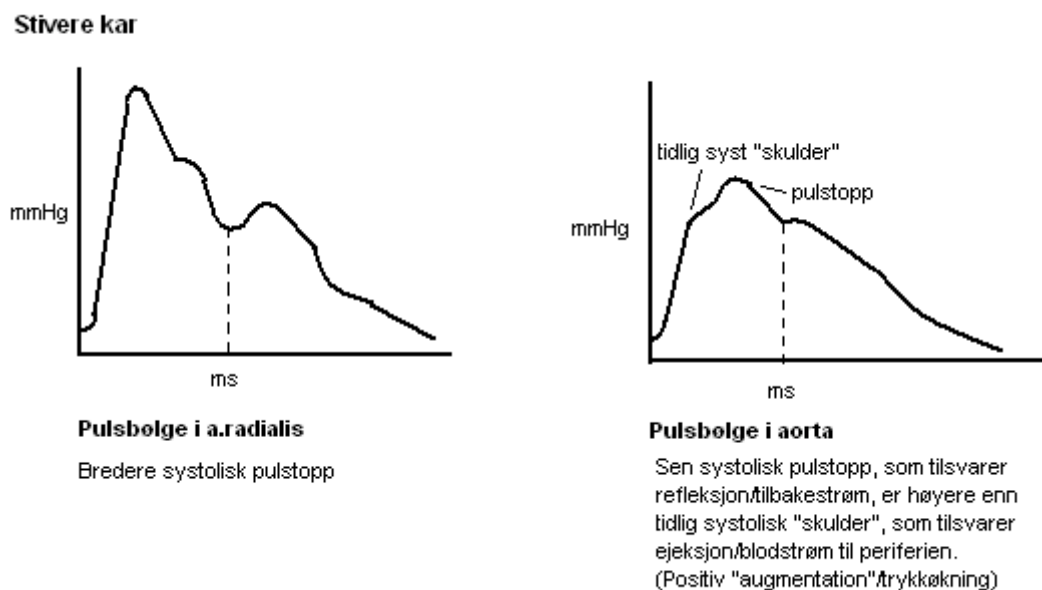
Når blod pumpes ut i aorta i systolen, genereres en trykkølge i aorta.

Hos karfriske vil pulsølgen i a.radialis ha et smalt toppunkt først i systolen. Pulsølgen i aorta vil ha et toppunkt som tilsvarer blodstrømmen ved ejsksjon fra venstre ventrikkel.

Man vil se en sen systolisk "skulder" som følge av en sen refleksjon/tilbakestrøm av trykkbølgen. Da karveggen er relativt elastisk, vil denne refleksjonen bli mindre enn det opprinnelige trykket. Man får da ingen trykkøkning.[15],[18].



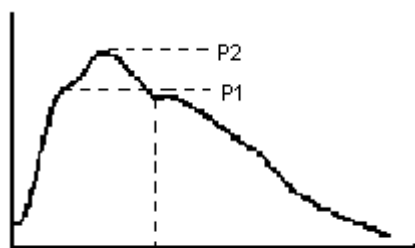
Ved stor grad av refleksjon/tilbakestrømning på grunn av stivhet i aorta, vil tidspunktet for maksimalt trykk ikke sammenfalle med tidspunktet for maksimal blodstrøm. Ved stivhet i karsystemet vil man i pulsølgen først se en systolisk "skulder" som tilsvarer trykket generert av blodflow, deretter en økning i trykk som følge av trykket blir enda høyere ved refleksjon av trykkbølgen.



Trykkøkningen man ser hos individer med stivere kar benevnes ”*Augmentation pressure*” (ΔP).

ΔP skyldes hovedsakelig de reflekterte komponentene av den originale trykkbølgen generert av venstre ventrikkel i systolen. ΔP får positivt fortegn når karstivheten gjør at trykkbølgen returnerer (refleksjon) i systolen, slik at den øker det opprinnelige trykket.

Graden av ”augmentation” øker når arteriene blir stivere. Hos unge, karfriske er det vanlig med ingen, eller eventuelt negativ ”augmentation”. Da ser man en systolisk ”skulder” etter pulstoppen.



”Augmentation pressure”

$$\underline{\Delta P = P2 - P1}$$

AIx – ”Augmentation index”

”*Augmentation index*” (AIx) er en kvantifisering av ”*augmentation pressure*” (ΔP) som en relativ endring over hele pulsølgen.

$$\underline{AIx} = \frac{\underline{\Delta P}}{SBP - DBP}$$

SBP = systolisk blodtrykk
DBP = diastolisk blodtrykk

AIx beregnes som differansen mellom de to systoliske pulstopper dividert med pulstrykk. AIx oppgis som regel i prosent.[10],[15]. Siden AIx avhenger av hjertefrekvensen, korregerer *SphygmoCor* for en hjertefrekvens på 75 slag i minuttet [17]

AIx er ikke bare avhengig av karstivheten, men også alder, PWV, kroppshøyde (pulsølgenes reisevei) og hjertefrekvens. Studier viser at AIx derfor ikke alltid er en direkte markør på karstivhet og mortalitet. [16]

Man fant i en studie fra 2002 at AIx økte med grad av generell kardiovaskulær risiko, basert på andre klassiske risikofaktorer. Videre viser studien at AIx korrelerer med diastolisk blodtrykk, hjertefrekvens, høyde og kjønn både hos friske og hos personer med kardiovaskulær sykdom. Alder korrelerte til AIx hos friske kontrollpersoner, men ikke hos de med kardiovaskulær sykdom. [19]

Det har noe overraskende i flere studier blitt funnet en høyere AIx hos kvinner enn hos menn. Fantin et al. 2006 viser blant annet i sin studie at AIx var ca. 7% høyere hos kvinner enn hos

menn for personer over 55 år ($P < 0,001$). ΔP (her: AG) er også noe høyere hos kvinner, men her er kjønnsforskjellen betydelig mer beskjeden. De skriver videre at menn ser ut til å ha en høyere grad av kardiovaskulær risiko til tross for en lavere AIX og ΔP . Et lavere pulstrykk (her: 60,8 mmHg hos kvinner versus 63,4 mmHg hos menn ($P < 0,001$)) og kortere kroppslengde hos kvinner angis som mulige forklaringer for kjønnsforskjellen i AIX. [20] En studie fra 2006 ved Wojciechowska et al. hvor man så på referanseverdier for arteriell pulsølge registrert med *SphygmoCor* viser også en høyere AIX hos kvinner. [21]

Studien viser også at AIX stiger opp til 55 år, men tenderer til å flate ut etterpå. ΔP fortsetter imidlertid å stige med økende alder.

Det konkluderes med at "Augmentation pressure" / ΔP er et bedre mål på arteriestivhet enn AIX, spesielt hos eldre. [20]

Analyse av AIX og PWV har vist økt stivhet i aorta hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD).[5] Studier har også vist at vaskulær kalsifisering hos pasienter med ESRD er assosiert med økt stivhet i store elastiske arterier.[5] London et al. fant at økt pulsølgeresleksjon er en uavhengig prediktor for kardiovaskulær og generell mortalitet hos ESRD-pasienter. [9].

Ejeksjonens/ systolens varighet

Ventrikkelenes ejeksjonstid måles vanligvis ved å se på begynnelsen av pulsen og lukningen av aortaklaffen. Det siste ved å bruke *incisura* eller andre hjertetone som markør. Disse parametrene er ikke tilgjengelige via målinger med *SphygmoCor*. *SphygmoCor* beregner imidlertid systolens varighet med høy grad av nøyaktighet ut i fra den perifere pulsen.

Subendokardiell viabilitetsratio (SEVR) / Buckberg Index

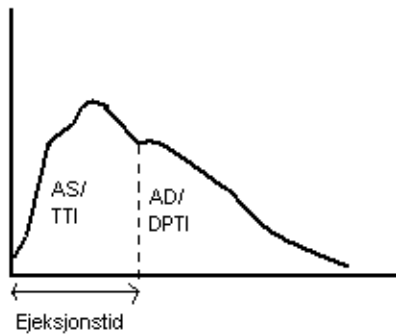
Arteriell perfusjon i koronarårene avhenger av varighet og trykkforhold under diastolen. Perfusjonen er begrenset under systolen, da de små arteriene som penetrerer inn til endokard her blir delvis komprimert av det kontraherende myokard. Det meste av hjertets arbeid og oksygenforbruk skjer også i systolen. Hjertets oksygentilførsel avhenger dermed av varigheten av henholdsvis diastole og systole.

Endokard er på grunn av koronarårenes beliggenhet/ anatomi spesielt sårbart for ischemi. Viabiliteten til endokard er derfor i stor grad avhengig av varigheten til diastolen i forhold til systolen, samt trykkforhold under hjertesyklus.

SphygmoCor kalkulerer, blant annet ved hjelp av ejeksjonens varighet (jfr over), arealet under den systoliske (AS) og diastoliske (AD) av pulskurven.

AS er relatert til hjertets arbeid og oksygenbehov. AS benevnes derfor ofte "Tension Time Index". AD er assosiert med tid til perfusjon av koronarårene, og dermed hjertets energiforsyning.

SEVR eller Buckberg index er ratioen mellom hjertets tilførsel og behov for energi.[22]



$$SEVR = \frac{DPTI}{TTI}$$

DPTI = "Diastolic pressure time index"
TTO = "Tension time index"

Subendokardiell viabilitetsratio/ SEVR

SEVR er normalt høy (130-200%) hos friske individer.

Ratioen kan reduseres markant ved høye hjertefrekvenser eller høye systoliske trykk. Et av tilfellene hvor det sentrale systoliske trykket kan bli høyt, er som nevnt ved stive kar og tidlig refleksjon av trykkbølgen i systolen. Det er vist at subendokard er underperfundert ved SEVR under 100%. Man kan blant annet tenke seg at indexen i praksis kan brukes til å predikere risikopasienter i forhold til kardiell ischemi.[22],[23].

Kt/V

Kt/V er et mål på dialysekvalitet.

Optimalt skal Kt/V være mellom 1.2 og 1.3. Dette bygger på registerdata, der en ser på dialysemengde mot mortalitet/morbiditet.[24]

Lav Kt/V: dårlig dialysert.

Høy Kt/V: godt dialysert.

Kt/V beregnes ut i fra formelen: $-\ln(R-0.03)+(4-3.5xR)xUF/W$

$R=(Urea\ etter/Urea\ før)(vekt\ etter\ dialyse)$

UF= trekk under dialyse

W = vekt etter dialyse

Materiale og utførelse

Studiepopulasjon

Pasientpopulasjonen vår bestod av 21 pasienter fra dialyseavdelingen på Ullevål universitetssykehus. 62 % av disse (13 pas) var rekruttert fra avdelingen for selvdialyse, og 38 % (8 pas) var rekruttert fra dialyseenheten tilknyttet nyremedisinsk avdeling.

Pasientene fikk muntlig informasjon om prosjektet, og ble spurt om å være med i studien. De som samtykket til å være med skrev under på en samtykkeerklæring. Eksklusjonskriteriene var hjerterytmeforstyrrelser, og de man antok at det var vanskelig å utføre gode registreringer på, for eksempel som følge av overvekt, ble også ekskludert.

Pasientene hadde nyresvikt av ulike årsaker: 3 av pasientene hadde nyresvikt som følge av glomerulonefritt, 1 hadde nefrotisk syndrom, 4 hadde diabetes, 8 hadde nefrosklerose, 1 hadde cancer renis, 2 hadde cystenyrrer, 1 hadde SLE, 1 hadde tuberkulose, 2 hadde myelomatose og 1 hadde tubulointerstitiell nefritt.

76 % av pasientene (16 stk) var menn, og 24 % (5 stk) var kvinner. Dette reflekterer kjønnsfordelingen blant dialysepopulasjonen på Ullevål universitetssykehus generelt. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 58,7 år. Alderen varierte fra 26 til 86 år. 38 % (8 stk) av pasientene hadde en tidligere sykehistorie med kardiovaskulær sykdom. Kardiovaskulær sykdom har vi valgt å definere som hjerneslag, hjerteinfarkt, kronisk hjertesvikt, koronar arterie sykdom og perifer karsykdom.

Alle pasientene gikk til hemodialyse. Medianen for dialysetid var 4 timer per gang, og medianen for antall dialyser pr uke var 3. Gjennomsnittsvintage var 31,5 mnd.

Ett år etter utførelsen av registreringene, våren 2007, var 2 av pasientene døde. Flertallet har blitt vellykket transplantert. Det er altså en relativt frisk pasientpopulasjon av nyresyke vi har undersøkt.

Utførelse

Samtlige registreringer ble utført i perioden mellom 26. juni og 7. juli 2006, med unntak av en registrering som ble utført 9. mai 2006. Det ble gjort registrering både før og etter dialyse samme dag. De fleste registreringene før dialyse er utført rundt kl 08.00, og de fleste registreringene etter dialyse er utført mellom kl 13.00 og 14.00. På en av pasientene er første registrering utført ca kl 15.00 og andre registrering utført kl 21.00.

Pasientens blodtrykk ble målt sittende med sphygmanometri. Pasientene ble veid umiddelbart før begge pulsølgereregistreringene. Høyde ble angitt av pasienten selv. Det ble tatt et fullstendig EKG av pasientene, enten i forbindelse med første eller siste registrering.

PWV og AIx ble målt ved bruk av SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia. Et blyantformet applanasjonstonometer ble applisert på a. radialis, a. carotis og a. femoralis.

For å få et mål på AIx i aorta gjorde vi registreringen på a. radialis. AIx i aorta blir da, som nevnt tidligere, estimert ved hjelp av en "transfer function". For å få et mål på PWV i aorta

gjorde vi registreringer på a.carotis, og motsatt sides a. femoralis. Samtidig som disse registreringene ble gjort, foretok vi EKG målinger. Tiden det tar pulsølgen å "vandre langs åren" blir i Sphygmocor beregnet ved å måle tidsforsinkelsen mellom EKGet og prøvetakningsstedene. Den praktiske avstanden mellom registreringsstedene, a. carotis og a. femoralis ble målt med målebånd. PWV blir da estimert ved å dividere avstanden mellom punktene med tiden det tar pulsølgen å "vandre langs åren."

Datainnsamling

Opplysninger om pasientens sykehistorie ble hentet i journalen. Opplysninger om hvorvidt pasienten røykte ble hentet i journalen, men noen av pasientene ble i tillegg spurt om røykevaner. Data om pasientenes medisiner er hentet fra medikamentlistene.

Verdiene fra blodprøvene brukt i studien (med unntak av kolesterolverdier og ALP) er en del av de blodprøvene som rutinemessig blir tatt av dialysepasientene hver måned. Svarene er altså tatt fra de blodprøvene som er tatt nærmest registreringene i tid. De er analysert ved laboratoriet til Ullevål universitets sykehus. Kolesterolverdier og ALP inngår ikke blant rutine-blodprøvene. Her har vi også hentet prøvesvarene som lå nærmest registreringene i tid, og dette vil for de fleste si i mai 2006.

Grad av venstre ventrikkel hypertrofi har blitt målt med linjal i EKG-utskriften etter Sokolow-Lyons kriteriet: S i $V1$ eller $V2 + R$ i $V5$ eller $V6 \geq 35$ mm.

Resultatene og statistikken

Til å analysere dataene har vi brukt SPSS 14.0 for Windows. Vi har brukt både parametrisk og ikke-parametrisk statistikk for korrelasjonsanalyser, regresjonsanalyser, T- tester, Crosstabs og Chi-Square tester. Vi har valgt å oppgi eksakt P-verdi. Der dette er aktuelt, kan R-verdien / korrelasjonskoeffisienten avleses i korrelasjonstabellen

Etisk komité

Prosjektet er godkjent av regional komité for medisinsk forskningsetikk.

RESULTATER

Karakteristika ved studiepopulasjonen

Parameter	Gjennomsnitt	Standardavvik	Median	Min verdi	Max verdi
Alder	60	5,164	64	26	86
Kjønn (M / F)	M: 16 K: 5				
Røykevaner (ja / nei)	J: 4 N: 17				
Tidligere røyk (ant)	7				
Høyde (m)	1,72	0,02	1,74	1,5	1,9
BMI	25,13	1,37	24,41	21,6	33,3
Vektendring mellom dialyse	1,4	0,3	1,1	0	3
Vektendring under dialyse	1,55	0,27	1,4	0	4
Timer i dialyse pr uke	12,78	0,91	12	9	18
Vintage (Ant mnd i dialyse)	31,6	5,4	25,5	6	84
Pulstrykk før dialyse	86,11	9,6	85	50	120
Pulstrykk etter dialyse	69,89	4,7	65	49	90
Pulstrykk differanse	20,1	4,3	15	0	56
Systolisk BT før dia (mmHg)	169	8,1	165	120	230
Diastolisk BT før dia (mmHg)	96	3,9	90	70	135
Systolisk BT etter dia (mmHg)	144	5,6	140	90	200
Diastolisk BT etter dia (mmHg)	78	3,3	71,5	50	110
PWV før dialyse	2,19	1,18	1	0,2	11,5
PWV etter dialyse	3,28	2,07	1,1	0,6	19,8
PWV differanse	0,82	0,54	0,2	0	8,3
AIX før dialyse Korr HR 75 (%)	24,9	3,1	20	12	38
AIX etter dialyse Korr HR 75 (%)	23,6	3,7	18	15	48
AIX differanse (%)	6,6	1	6	1	14
SEVR (Buckberg) før dia (%)	140	10	104	106	184
SEVR (Buckberg) etter dia (%)	154	9,3	157	111	188
SEVR (Buckberg) diff	19,9	4,1	14	3	59
Kreatinin (mmol / l) før dia	834,1	56,6	849	487	1043
Kreatinin (mmol / l) etter dia	335,4	33,5	280	239	492
Total kolesterol (mg / dl)	4,2	0,3	4,4	2,6	5,3
LDL (mg / dl)	2,3	0,3	2,5	0,6	3,2
Triglycerid (mg / dl)	1,5	0,3	1,1	0,7	3,9
Hemoglobin (g / dl)	12	0,4	11,3	10,8	14,4
KT /V	1,33	0,28	1,33	0,76	1,89
Venstre ventrikkel hypertrofi (ja / nei)	J: 6 N: 9	Mangler data: 6			

Tabell 1

I: Er pulstrykk, PWV og AIX sammenfallende markører for hvor stive blodkarene er?

Correlations

		ppfd	pped	PWV før dia	PWV etter dia	AIX før dia,korrigert HR 75	AIX etter dia,korrigert HR 75
ppfd	Pearson Correlation	1	,488*	,432	,442	,258	,021
	Sig. (2-tailed)		,029	,050	,066	,259	,931
	N	21	20	21	18	21	19
pped	Pearson Correlation	,488*	1	,359	,320	,113	,084
	Sig. (2-tailed)	,029		,121	,195	,634	,732
	N	20	20	20	18	20	19
PWV før dia	Pearson Correlation	,432	,359	1	,988**	,198	-,025
	Sig. (2-tailed)	,050	,121		,000	,391	,920
	N	21	20	21	18	21	19
PWV etter dia	Pearson Correlation	,442	,320	,988**	1	,143	-,167
	Sig. (2-tailed)	,066	,195	,000		,572	,509
	N	18	18	18	18	18	18
AIX før dia,korrigert HR 75	Pearson Correlation	,258	,113	,198	,143	1	,680**
	Sig. (2-tailed)	,259	,634	,391	,572		,001
	N	21	20	21	18	21	19
AIX etter dia,korrigert HR 75	Pearson Correlation	,021	,084	-,025	-,167	,680**	1
	Sig. (2-tailed)	,931	,732	,920	,509	,001	
	N	19	19	19	18	19	19

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

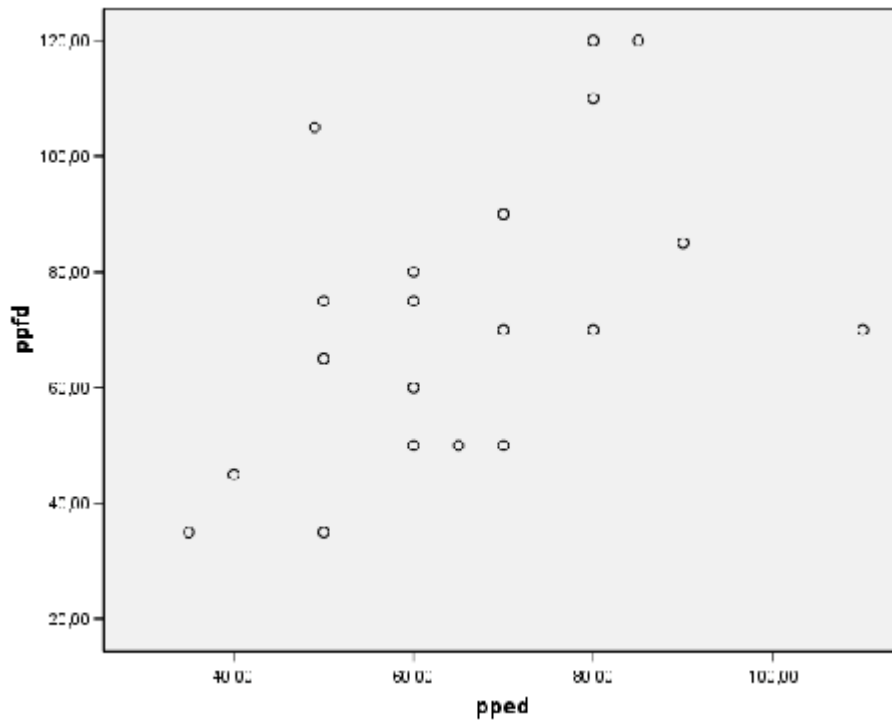
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabell 2

Tabell 2 viser at pulstrykk før dialyse (ppfd) korrelerer med pulstrykk etter (pped) ($P = 0,029$), PWV før dialyse korrelerer med PWV etter ($P = 0,000$) og at AIX før dialyse korrelerer med AIX etter ($P = 0,001$). Disse funnene er som forventet, og bekrefter kun målingenes kvalitet.

Pulstrykk før dialyse (ppfd) viser en tendens til korrelasjon med PWV før dialyse ($P = 0,050$) og PWV etter ($P = 0,066$). P-verdiene for disse resultatene er ikke innenfor $P = 0,050$ grensen for signifikans. De er såkalt grensesignifikante.

I vårt materiale finner vi ellers ingen korrelasjoner mellom pulstrykk, PWV og AIX.



Figur 1 - Regresjonsanalyse

Figur 1 illustrerer korrelasjonen mellom pulstrykk før og etter dialyse.

Correlations

			ppfd	pped	PVV før dia	PVV etter dia	AIX før dia,korrigert HR 75	AIX etter dia,korrigert HR 75
Spearman's rho	ppfd	Correlation Coefficient	1,000	,525*	,200	,405	,141	-,147
		Sig. (2-tailed)	.	,017	,385	,095	,542	,547
		N	21	20	21	18	21	19
	pped	Correlation Coefficient	,525*	1,000	,334	,578*	,096	-,094
		Sig. (2-tailed)	,017	.	,151	,012	,888	,703
		N	20	20	20	18	20	19
	PVV før dia	Correlation Coefficient	,200	,334	1,000	,611**	,355	,166
		Sig. (2-tailed)	,385	,151	.	,007	,114	,497
		N	21	20	21	18	21	19
	PVV etter dia	Correlation Coefficient	,405	,578*	,611**	1,000	,147	-,073
		Sig. (2-tailed)	,095	,012	,007	.	,560	,773
		N	18	18	18	18	18	18
	AIX før dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	,141	,096	,355	,147	1,000	,669**
		Sig. (2-tailed)	,542	,888	,114	,560	.	,002
		N	21	20	21	18	21	19
	AIX etter dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	-,147	-,094	,166	-,073	,669**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,547	,703	,497	,773	,002	.
		N	19	19	19	18	19	19

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tabell 3 – Ikke parametriske korrelasjonsanalyse

Tabell 3 tilsvarer tabell 2, men her har vi brukt ikke-parametriske statistikk. Den viser tilsvarende korrelasjoner mellom parametrene før og etter dialyse.

II: Korrelerer pulstrykk, PWV og Aix med alder hos dialysepasienter eller er denne sammenhengen opphevet?

		Alder	ppfd	pped	PWV før dia	PWV etter dia	Aix før dia, korrigert HR 75	Aix etter dia, korrigert HR 75
Alder	Pearson Correlation	1	,384	,491*	,241	,238	,473*	,288
	Sig. (2-tailed)		,085	,028	,292	,342	,030	,231
	N	21	21	20	21	18	21	19

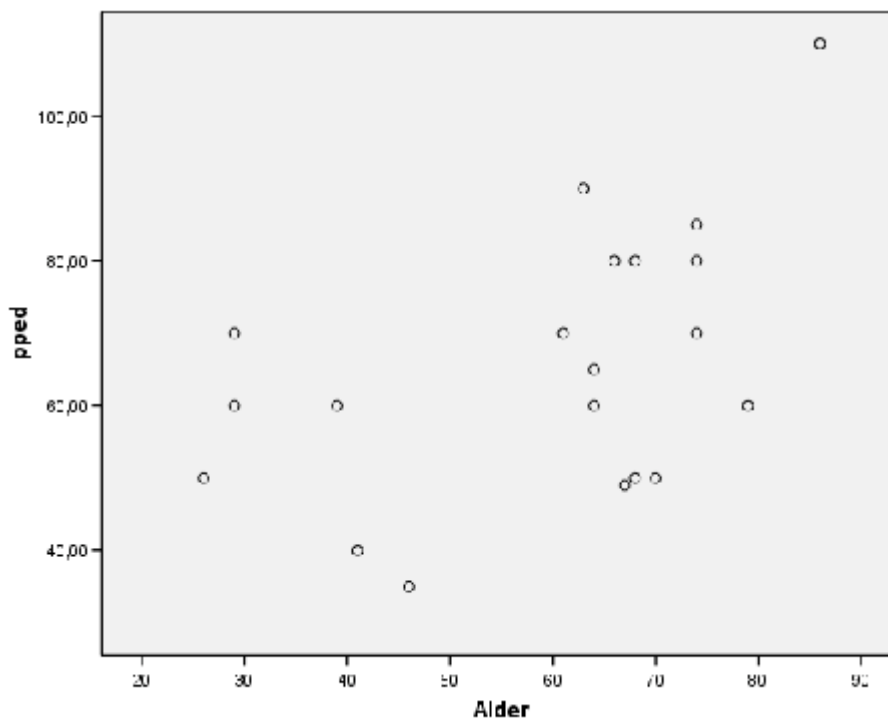
Tabell 4

Tabell 4 viser at alder korrelerer signifikant med pulstrykk etter dialyse (pped) ($P = 0,028$) og Aix før dialyse ($P = 0,030$). Vi finner grensesignifikant korrelasjon mellom alder og pulstrykk før dialyse (ppfd) ($P = 0,085$).

		Alder	ppfd	pped	PWV før dia	PWV etter dia	Aix før dia, korrigert HR 75	Aix etter dia, korrigert HR 75
Alder	Correlation Coefficient	1,000	,390	,400	,273	,467	,429	,319
	Sig. (2-tailed)	.	,080	,081	,232	,051	,052	,183
	N	21	21	20	21	18	21	19

Tabell 5 – Ikke-parametrisk korrelasjonsanalyse

Ikke-parametrisk statistikk gir tilsvarende funn som parametriske, men her er verdiene grensesignifikante. I tillegg sees grensesignifikant korrelasjon mellom alder og PWV etter dialyse ($P = 0,051$).



Figur 2 – Regresjonsanalyse

III: Er det korrelasjon mellom venstre ventrikkel hypertrofi (målt ved EKG) og PWV og Aix?

Gruppert PWV før dia * VVhypertrofi (35mm)1=ja, 2=nei Crosstabulation

			VVhypertrofi (35mm)1=ja, 2=nei		
			1	2	Total
Gruppert PWV før dia	1,00	Count	3	4	7
		Expected Count	2,5	4,5	7,0
	2,00	Count	2	3	5
		Expected Count	1,8	3,2	5,0
	3,00	Count	0	2	2
		Expected Count	,7	1,3	2,0
Total	Count	5	9	14	
	Expected Count	5,0	9,0	14,0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,307(a)	2	,520	,615		
Likelihood Ratio	1,958	2	,376	,615		
Fisher's Exact Test	1,146			,790		
Linear-by-Linear Association	,827(b)	1	,363	,476	,308	,210
N of Valid Cases	14					

a 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,71.

b The standardized statistic is ,909.

Tabell 6 – Cross tab og Chi-Square Test for PWV og venstre ventrikkel hypertrofi

PWV gr 1: 0-0,9 m/s

gr 2: 1-1,9 m/s

gr 3: 2-2,9 m/s

Vi finner, som vist i Tabell 6, ingen sammenheng mellom PWV og venstre ventrikkel hypertrofi.

Fisher's Exact Test gir en P-verdi på 0,790. (Forutsetningene for Chi-Square Test er ikke oppfylt, vi bruker derfor P-verdien fra Fisher's Exact Test.) Tilsvarende finner vi heller ingen sammenheng for PWV etter dialyse (P=0,246).

GruppertAixFD * VVhypertrofi (35mm)1=ja, 2=nei Crosstabulation

			VVhypertrofi (35mm)1=ja, 2=nei		Total
			1	2	
GruppertAixFD	1,00	Count	1	4	5
		Expected Count	2,0	3,0	5,0
	2,00	Count	3	1	4
		Expected Count	1,6	2,4	4,0
	3,00	Count	2	4	6
		Expected Count	2,4	3,6	6,0
Total		Count	6	9	15
		Expected Count	6,0	9,0	15,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,986(a)	2	,225	,349		
Likelihood Ratio	3,049	2	,218	,349		
Fisher's Exact Test	2,728			,349		
Linear-by-Linear Association	,128(b)	1	,720	,774	,478	,220
N of Valid Cases	15					

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,60.

b. The standardized statistic is -,358.

Tabell 7 – Cross Tab og Chi-Square Test for Aix og venstre ventrikkel hypertrofi

Aix gr 1: 10-19,9

gr 2: 20-29,9

gr 3: 30-39,9

Vi finner, som vist i Tabell 7, ingen sammenheng mellom Aix og venstre ventrikkel hypertrofi.

Fisher's Exact Test gir en P-verdi på 0,349. Tilsvarende finner vi heller ingen sammenheng for Aix etter dialyse (P=1,000).

IVa: Er det noen sammenheng mellom PWV / AIx og tid i dialyse?

		Tid i dialyse i mnd	PWV før dia	PWV etter dia	AIx før dia, korrigert HR 75	AIx etter dia, korrigert HR 75
Tid i dialyse i mnd	Pearson Correlation	1	-,255	-,276	,191	,204
	Sig. (2-tailed)		,277	,283	,419	,416
	N	20	20	17	20	18

Tabell 8 – Korrelasjoner mellom tid i dialyse i mnder (Vintage) og PWV og AIx.

Tabell 8 viser at det ikke er noen korrelasjon mellom tid i dialyse og PWV og AIx, verken før eller etter dialyse.

IVb: Påvirker dialyseprosedyren PWV og AIx?

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
PWVdiff	-1,240	17	,232	-,57222	-1,5462	,4018

Tabell 9 – T-test på differansen mellom PWV før og etter dialyse

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
AIxdiff	-1,342	18	,196	-,02526	-,0648	,0143

Tabell 10 – T-test på differansen mellom AIx før og etter dialyse

T-testene viser at PWV og AIx ikke endrer seg signifikant under dialyseprosedyren, $P = 0,232$ og $0,196$.

	Test Value = 0					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
Buckbergdiff	2,040	19	,056	,10400	-,0027	,2107

Tabell 11 – T-test på differansen mellom SEVR (Buckberg index) før og etter dialyse.

Vi finner her grensesignifikans for forskjellen mellom SEVR før og etter dialyse. Det kan derfor synes som om SEVR påvirkes av dialyseprosessen.

V: Finner vi korrelasjoner mellom PWV, A1x, SEVR og andre parametre?

Lipider

Correlations

		Triglycider	Total-kolesterol	LDL-kolesterol	PWV før dia	PWV etter dia	A1X før dia, korrigert HR 75	A1X etter dia, korrigert HR 75	Buckberg SEVR før dia	Buckberg SEVR etter dia
Triglycider	Pearson Correlation	1	-.226	-.174	,699**	,772**	,041	-.220	-.433*	-.242
	Sig. (2-tailed)		,324	,534	,000	,000	,859	,365	,050	,304
	N	21	21	15	21	18	21	19	21	20
Total-kolesterol	Pearson Correlation	-.226	1	,922**	-.054	-.058	,268	,309	,020	-.039
	Sig. (2-tailed)	,324		,000	,815	,819	,240	,199	,933	,872
	N	21	21	15	21	18	21	19	21	20
LDL-kolesterol	Pearson Correlation	-.174	,922**	1	,116	,148	,241	,344	,065	,075
	Sig. (2-tailed)	,534	,000		,679	,646	,387	,250	,817	,799
	N	15	15	15	15	12	15	13	15	14
PWV før dia	Pearson Correlation	,699**	-.054	,116	1	,988**	,198	-.025	-.329	-.215
	Sig. (2-tailed)	,000	,815	,679		,000	,391	,920	,145	,362
	N	21	21	15	21	18	21	19	21	20
PWV etter dia	Pearson Correlation	,772**	-.058	,148	,988**	1	,143	-.167	-.315	-.144
	Sig. (2-tailed)	,000	,819	,646	,000		,572	,509	,204	,568
	N	18	18	12	18	18	18	18	18	18
A1X før dia, korrigert HR 75	Pearson Correlation	,041	,268	,241	,198	,143	1	,680**	-.331	-.210
	Sig. (2-tailed)	,859	,240	,387	,391	,572		,001	,143	,374
	N	21	21	15	21	18	21	19	21	20
A1X etter dia, korrigert HR 75	Pearson Correlation	-.220	,309	,344	-.025	-.167	,680**	1	-.241	-.233
	Sig. (2-tailed)	,365	,199	,250	,920	,509	,001		,320	,338
	N	19	19	13	19	18	19	19	19	19
Buckberg SEVR før dia	Pearson Correlation	-.433*	,020	,065	-.329	-.315	-.331	-.241	1	,661**
	Sig. (2-tailed)	,050	,933	,817	,145	,204	,143	,320		,002
	N	21	21	15	21	18	21	19	21	20
Buckberg SEVR etter dia	Pearson Correlation	-.242	-.039	,075	-.215	-.144	-.210	-.233	,661**	1
	Sig. (2-tailed)	,304	,872	,799	,362	,568	,374	,338	,002	
	N	20	20	14	20	18	20	19	20	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabell 12 – Parametrisk korrelasjonsanalyse

Tabell 12, som er beregnet ut i fra parametrisk statistikk, viser en sterk korrelasjon mellom triglycider og PWV før og etter dialyse ($P = 0,000$). Vi finner også korrelasjon mellom triglycider og SEVR før dialyse ($P = 0,050$). Vi finner ikke korrelasjon mellom triglycider og A1x.

Total-kolesterol og LDL korrelerer i vår tabell ikke med noen av parametrene på karstivhet.

Kjønn

GruppertAixFD * 1=mann,2=kvinne Crosstabulation

			1=mann,2=kvinne		Total
			1	2	
GruppertAixFD	1,00	Count	31 % 5	20 % 1	6
		Expected Count	4,6	1,4	6,0
	2,00	Count	44 % 7	20 % 1	8
		Expected Count	6,1	1,9	8,0
	3,00	Count	25 % 4	60 % 3	7
		Expected Count	5,3	1,7	7,0
Total		Count	100 % 16	100 % 5	21
		Expected Count	16,0	5,0	21,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,133(a)	2	,344	,443		
Likelihood Ratio	2,057	2	,358	,443		
Fisher's Exact Test	1,954			,443		
Linear-by-Linear Association	1,258(b)	1	,262	,349	,214	,140
N of Valid Cases	21					

a 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,43.

b The standardized statistic is 1,122.

Tabell 13 – Cross tab og Chi-Square test for Aix og kjønn

Aix gr 1: 10-19,9

gr 2: 20-29,9

gr 3: 30-39,9

Figur 3 – Box-plot som illustrerer sammenhengen mellom kjønn og AIx

I tabell 13 ser vi at det er større andel kvinner blant de som har høyest AIx. Blant de som har lav og middels høy AIx er det flest menn. $P = 0,443$ og ikke signifikant, men vi ser likevel en tendens i tabellen til at kvinner har høyere AIx enn menn. Figur 3 illustrerer det samme.

Vi finner ingen sammenhenger mellom kjønn og PWV, samt kjønn og SEVR.

Røyking

GruppertAixFD * Røyker nå eller tidligere = 1 Aldri røyk = 2 Crosstabulation

			Røyker nå eller tidligere = 1 Aldri røyk = 2		
			1	2	Total
GruppertAixFD	1,00	Count	9 % 1	62,5 % 5	6
		Expected Count	3,5	2,5	6,0
	2,00	Count	45,5 % 5	25 % 2	7
		Expected Count	4,1	2,9	7,0
	3,00	Count	45,5 % 5	12,5 % 1	6
		Expected Count	3,5	2,5	6,0
Total		Count	100 % 11	100 % 8	19
		Expected Count	11,0	8,0	19,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	6,302(a)	2	,043	,082		
Likelihood Ratio	6,675	2	,036	,082		
Fisher's Exact Test	5,772			,082		
Linear-by-Linear Association	5,182(b)	1	,023	,042	,021	,017
N of Valid Cases	19					

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,53.

b. The standardized statistic is -2,276.

Tabell 14 – Cross tab og Chi-Square test for Aix og røyking

Aix gr 1: 10-19,9

gr 2: 20-29,9

gr 3: 30-39,9

Vi ser i tabell 14 at de fleste som aldri har røykt befinner seg i gruppen med lav Aix. Antallet ikke-røykere er også lavere her enn forventet. (Forventet verdi viser fordelingen man ville funnet dersom det ikke var noen sammenheng). Motsatt finner vi for de som røyker eller har røykt tidligere et høyere antall enn forventningsverdien i gruppen med høy Aix og et lavere antall i gruppen med lav Aix.

Blant ikke-røykerne befinner 62,5 % seg i gruppen med lav Aix, mot 9 % for de som røyker eller har røykt tidligere. I gruppen med høyest Aix finner vi 45,5 % av røykerne og bare 12,5 % av ikke-røykerne.

P = 0,082, altså grense-signifikant. Vi ser en tendens til at de som røyker eller har røykt tidligere har en høyere Aix enn de som aldri har røykt.

Vi finner ingen klare sammenhenger mellom røyking og PWV og røyking og SEVR.

Hb, kreatinin, kalsium og BMI

Correlations

		PWV før dia	PWV etter dia	AIX før dia, korrigert HR 75	AIX etter dia, korrigert HR 75	Buckberg SEVR før dia	Buckberg SEVR etter dia
PWV før dia	Correlation Coefficient	1,000	,611**	,355	,166	-,183	-,374
	Sig. (2-tailed)	.	,007	,114	,497	,428	,105
	N	21	18	21	19	21	20
PWV etter dia	Correlation Coefficient	,611**	1,000	,147	-,073	-,076	-,095
	Sig. (2-tailed)	,007	.	,560	,773	,766	,706
	N	18	18	18	18	18	18
AIX før dia, korrigert HR 75	Correlation Coefficient	,355	,147	1,000	,669**	-,384	-,217
	Sig. (2-tailed)	,114	,560	.	,002	,086	,358
	N	21	18	21	19	21	20
AIX etter dia, korrigert HR 75	Correlation Coefficient	,166	-,073	,669**	1,000	-,339	-,271
	Sig. (2-tailed)	,497	,773	,002	.	,155	,262
	N	19	18	19	19	19	19
Buckberg SEVR før dia	Correlation Coefficient	-,183	-,076	-,384	-,339	1,000	,589**
	Sig. (2-tailed)	,428	,766	,086	,155	.	,006
	N	21	18	21	19	21	20
Buckberg SEVR etter dia	Correlation Coefficient	-,374	-,095	-,217	-,271	,589**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,105	,706	,358	,262	,006	.
	N	20	18	20	19	20	20
Hb	Correlation Coefficient	-,413	-,206	,051	-,026	,008	-,002
	Sig. (2-tailed)	,063	,412	,826	,917	,971	,995
	N	21	18	21	19	21	20
Kreatininnivå før dia	Correlation Coefficient	-,493*	-,414	-,462*	-,314	,166	,476*
	Sig. (2-tailed)	,023	,088	,035	,191	,473	,034
	N	21	18	21	19	21	20
Albuminkorrigert kalsium mmol/L	Correlation Coefficient	,388	,224	,271	,057	-,466*	-,382
	Sig. (2-tailed)	,083	,371	,234	,816	,033	,097
	N	21	18	21	19	21	20
BMI	Correlation Coefficient	-,389	-,046	-,493*	-,465	-,049	-,032
	Sig. (2-tailed)	,100	,865	,032	,067	,842	,900
	N	19	16	19	17	19	18

		Hb	Kreatininnivå før dia	Albuminkorri gert kalsium mmol/L	BMI
PWV før dia	Correlation Coefficient	-.413	-.493*	.388	-.389
	Sig. (2-tailed)	.063	.023	.083	.100
	N	21	21	21	19
PWV etter dia	Correlation Coefficient	-.206	-.414	.224	-.046
	Sig. (2-tailed)	.412	.088	.371	.865
	N	18	18	18	16
AIX før dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	.051	-.462*	.271	-.493*
	Sig. (2-tailed)	.826	.035	.234	.032
	N	21	21	21	19
AIX etter dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	-.026	-.314	.057	-.455
	Sig. (2-tailed)	.917	.191	.816	.067
	N	19	19	19	17
Buckberg SEVR før dia	Correlation Coefficient	.008	.166	-.466*	-.049
	Sig. (2-tailed)	.971	.473	.033	.842
	N	21	21	21	19
Buckberg SEVR etter dia	Correlation Coefficient	-.002	.476*	-.382	-.032
	Sig. (2-tailed)	.995	.034	.097	.900
	N	20	20	20	18
Hb	Correlation Coefficient	1,000	.156	-.419	.343
	Sig. (2-tailed)	.	.500	.058	.150
	N	21	21	21	19
Kreatininnivå før dia	Correlation Coefficient	.156	1,000	-.196	.468*
	Sig. (2-tailed)	.500	.	.393	.043
	N	21	21	21	19
Albuminkorrigert kalsium mmol/L	Correlation Coefficient	-.419	-.196	1,000	-.084
	Sig. (2-tailed)	.058	.393	.	.731
	N	21	21	21	19
BMI	Correlation Coefficient	.343	.468*	-.084	1,000
	Sig. (2-tailed)	.150	.043	.731	.
	N	19	19	19	19

Tabell 15 – Ikke-parametrisk korrelasjonsanalyse

Her gjør vi flere funn:

Hb korrelerer grensesignifikant med PWV før dialyse ($P = 0,063$) og albuminkorrigert kalsium ($P = 0,058$).

Kreatinin korrelerer med PWV før dialyse ($P = 0,023$) og er grensesignifikant korrelert med PWV etter dialyse ($P = 0,88$). Videre korrelerer kreatinin med AIX før dialyse ($P = 0,35$), SEVR etter dialyse ($P = 0,034$) og BMI ($P = 0,043$).

Albuminkorrigert kalsium korrelerer grensesignifikant med PWV før dialyse ($P = 0,083$). Albuminkorrigert kalsium korrelerer også med SEVR før ($P = 0,033$) og grensesignifikant med SEVR etter dialyse ($P = 0,097$).

BMI korrelerer med AIX før dialyse ($P = 0,032$) og grensesignifikant med AIX etter dialyse ($P = 0,067$).

KT / V

Correlations

		AIX før dia,korrigert HR 75	AIX etter dia,korrigert HR 75	ppfd	pped	KT/V	Kreatininnivå etter dia
AIX før dia,korrigert HR 75	Pearson Correlation	1	,680**	,258	,113	,344	-,476*
	Sig. (2-tailed)		,001	,259	,634	,137	,034
	N	21	19	21	20	20	20
AIX etter dia,korrigert HR 75	Pearson Correlation	,680**	1	,021	,084	,462	-,486*
	Sig. (2-tailed)	,001		,931	,732	,053	,041
	N	19	19	19	19	18	18
ppfd	Pearson Correlation	,258	,021	1	,488*	-,197	,013
	Sig. (2-tailed)	,259	,931		,029	,406	,958
	N	21	19	21	20	20	20
pped	Pearson Correlation	,113	,084	,488*	1	-,400	-,066
	Sig. (2-tailed)	,634	,732	,029		,089	,787
	N	20	19	20	20	19	19
KT/V	Pearson Correlation	,344	,462	-,197	-,400	1	-,384
	Sig. (2-tailed)	,137	,053	,406	,089		,104
	N	20	18	20	19	20	19
Kreatininnivå etter dia	Pearson Correlation	-,476*	-,486*	,013	-,066	-,384	1
	Sig. (2-tailed)	,034	,041	,958	,787	,104	
	N	20	18	20	19	19	20

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tabell 16 – Parametrisk korrelasjonsanalyse

Tabell 16 viser en grensesignifikant positiv korrelasjon med AIX etter dialyse ($P = 0,053$), og en grensesignifikant negativ korrelasjon med pulstrykk etter dialyse ($P = 0,089$.)

Correlations

		AIX før dia,korrigert HR 75	AIX etter dia,korrigert HR 75	ppfd	pped	KT/V	Kreatininnivå etter dia
AIX før dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	1,000	,669**	,141	,096	,387	-,472*
	Sig. (2-tailed)	.	,002	,542	,688	,092	,036
	N	21	19	21	20	20	20
AIX etter dia,korrigert HR 75	Correlation Coefficient	,669**	1,000	-,147	-,094	,542*	-,451
	Sig. (2-tailed)	,002	.	,547	,703	,020	,060
	N	19	19	19	19	18	18
ppfd	Correlation Coefficient	,141	-,147	1,000	,525*	-,177	,061
	Sig. (2-tailed)	,542	,547	.	,017	,456	,799
	N	21	19	21	20	20	20
pped	Correlation Coefficient	,096	-,094	,525*	1,000	-,316	,002
	Sig. (2-tailed)	,688	,703	,017	.	,188	,994
	N	20	19	20	20	19	19
KT/V	Correlation Coefficient	,387	,542*	-,177	-,316	1,000	-,430
	Sig. (2-tailed)	,092	,020	,456	,188	.	,066
	N	20	18	20	19	20	19
Kreatininnivå etter dia	Correlation Coefficient	-,472*	-,451	,061	,002	-,430	1,000
	Sig. (2-tailed)	,036	,060	,799	,994	,066	.
	N	20	18	20	19	19	20

Tabell 17 – Ikke-parametrisk korrelasjonsanalyse

Når vi bruker ikke-parametrisk statistikk finner vi at KT/V har en positiv signifikant korrelasjon med AIX etter dialyse ($P = 0,020$), og en positiv grensesignifikant korrelasjon med AIX før dialyse ($P = 0,092$). Vi finner en negativ grensesignifikant korrelasjon med kreatinin etter dialyse ($P = 0,066$).

DISKUSJON

Formålet med studien var å se på karstivhet hos dialysepasienter ved å måle AIx og PWV. Vi har også sett på AIx og PWV i relasjon til andre parametre.

I: Er pulstrykk, PWV og AIx sammenfallende markører for hvor stive blodkarene er?

Vi finner at pulstrykk før dialyse (ppfd) korrelerer med pulstrykk etter (pped) ($P = 0,029$), PWV før dialyse korrelerer med PWV etter ($P = 0,000$) og at AIx før dialyse korrelerer med AIx etter ($P = 0,001$). Disse funnene er som forventet, og bekrefter kun målingenes kvalitet.

Pulstrykk før dialyse (ppfd) viser en tendens til korrelasjon med PWV før dialyse ($P = 0,050$) og PWV etter ($P = 0,066$).

Både pulstrykk og PWV øker med økende karstivhet. Det er derfor rimelig at disse viser en tendens til korrelasjon. Pulstrykk er imidlertid også avhengig av hjertets minuttvolum. Dette, samt at vår populasjon er liten, kan være årsaken til at vi ikke finner en sterkere korrelasjon.

AIx er ikke bare avhengig av karstivhet, men også alder, PWV, kroppshøyde og hjertefrekvens. [16] Det gir derfor mening at vi ikke finner korrelasjon mellom AIx og PWV, og AIx og pulstrykk. Da disse parameterne ikke korrelerer antar vi at ikke alle kan brukes som direkte mål for karstivhet. Vi finner at de ikke er sammenfallende markører for karstivhet.

Det at PWV korrelerer med pulstrykk, mens AIx ikke gjør det i vår studie, kan tyde på at PWV er et mer robust mål for karstivhet. Hadde vi hatt et større materiale, ville vi sannsynligvis også funnet en sammenheng for AIx. Det at PWV kun er avhengig av egenskapene til karveggen støtter opp om vår påstand om at PWV er et mer robust direkte mål på karstivhet.

I en studie fra 2005 finner man at "Stiffness index", AIx, sentralt pulstrykk og brachialt pulstrykk målt med sphygmanometer er relatert til sentral arteriell stivhet. I denne studien har de regnet PWV som et etablert mål på sentral arteriell stivhet. Her har de funnet at PWV er korrelert til pulstrykk og AIx. [25] Vi finner også at pulstrykk korrelerer med PWV, men ikke med AIx.

Noen studier [16] har vist at AIx ikke alltid er en direkte markør på karstivhet og mortalitet. Andre studier har imidlertid vist at AIx korrelerer med kardiovaskulær risiko og mortalitet. [19] En studie [9] har vist at økt pulsølgerrefleksjon er en uavhengig prediktor for kardiovaskulær og generell mortalitet hos pasienter med terminal nyresvikt.

II: Korrelerer pulstrykk, PWV og AIX med alder hos dialysepasienter eller er denne sammenhengen opphevet?

Vi finner at alder korrelerer sterkest med pulstrykk, og også med AIX før dialyse. Ved bruk av parametriske statistikk finner vi ingen korrelasjon mellom PWV og alder, mens vi får grensesignifikant korrelasjon ved bruk av ikke-parametriske statistikk.

Det virker rimelig at alder korrelerer sterkt med pulstrykk. Pulstrykk avhenger nemlig av elastisiteten i karveggen, som minker med økende alder som en naturlig del av aldringsprosessen.

Vi synes det er overraskende at PWV ikke korrelerer sterkere med alder, da den også avhenger av karstivhet. Det er imidlertid kjent at dialysepasienter har en overdødelighet av hjerte-kar sykdom. Deres kardiovaskulære mortalitet er høyere enn hos aldersrelaterte kontroller.[1] Det kan tenkes at det er flere faktorer ved nyresvikten som er relatert til den økte mortaliteten enn det som direkte påvirker den atherosklerotiske prosessen.

En studie [20] har vist at AIX stiger opp til 55 år, men tenderer til å flate ut etterpå. Denne studien ble utført på en gruppe med eldre pasienter som ikke hadde alvorlig sykdom, diabetikere ble ekskludert og 13,5 % var hypertensive. Vi vet imidlertid ikke hvordan dette forholder seg hos nyrepasienter. Gjennomsnittsalderen på våre pasienter er 60 år. Noen av dem er under 55 år, mens flertallet er eldre enn 55 år. Det er derfor mulig at AIX korrelerer med alder hos noen, men ikke hos alle.

For kardiovaskulær sykdom fant man i en studie fra 2002 [19] at alder korrelerte med AIX hos friske kontrollpersoner, men ikke hos de med kardiovaskulær sykdom. Her kan vi trekke paralleller til vår studie. Vi finner som sagt at det er en tendens til sammenheng mellom alder og AIX i vår pasientgruppe, men kan imidlertid ikke utelukke at tendensen er svekket også her.

III: Er det korrelasjon mellom venstre ventrikkel hypertrofi (målt ved EKG) og PWV og AIX?

Vi finner ingen sammenhenger verken mellom venstre ventrikkel hypertrofi og PWV eller VVH og AIX. Vi er noe overrasket over dette, da økt AIX gir økt afterload på hjertet, noe som disponerer sterkt for venstre ventrikkel hypertrofi. Karsykdom er jo også sterkt assosiert med hjertesykdom på grunn av en del felles risikofaktorer.

I en studie fra 2006 fant man at de man hadde plassert i første tertil, det vil si de i gruppen med lavest AIX (<12%), hadde signifikant lavere venstre ventrikkelmasse-index (LVMI) sammenlignet med pasientene i de to andre tertilene. Men alt i alt fant man ingen korrelasjon mellom AIX og parametrene målt ved ekkokardiografi [16].

Det at vi ikke finner noen sammenheng, er sannsynligvis fordi EKG målinger og Sokolow-Lyons kriteriet for VVH ikke er sensitive nok. Vi er nokså sikre på at vi ville funnet en sammenheng dersom vi hadde benyttet EKKO-cor undersøkelse.

Andre mulige feilkilder hos oss er at vi mangler data for venstre ventrikkel hypertrofi hos 6 av pasientene, noe som utgjør en betydelig andel av vårt pasientmateriale. Hos noen var kvaliteten på EKG-utskriften for dårlig til å kunne trekke konklusjoner, mens andre hadde atrieflimmer eller grenblokk.

IVa: Er det noen sammenheng mellom PWV / AIx og tid i dialyse?

Vi finner ingen korrelasjon mellom antall måneder pasienten har gått i dialyse (vintage) og PWV og AIx. Det hadde gitt mening hvis det var en sammenheng mellom tiden pasientene har hatt en terminal nyresvikt og graden av karstivhet. Til tross for at de går i dialyse, er det vanskelig å oppnå fullstendig kontroll over uremien. Jo lengre de har hatt sin terminale nyresvikt, jo lengre har altså blodkarene deres blitt utsatt for et ugunstig miljø.

Her er det en rekke konfunderende faktorer: Hvor lenge har pasientene hatt nyresvikt før den ble terminal og dialysekrevene? Hvor lenge har de hatt hypertensjon? Hvordan er dialysekvaliteten hos den enkelte (KT/V)? Har de primær kardiovaskulær sykdom? Har de andre risikofaktorer som røyking og hyperlipidemi?

IVb: Påvirker dialyseprosedyren PWV og AIx?

Vi finner ingen signifikante endringer for PWV og AIx før og etter én enkelt dialyse. Vi er ikke veldig overrasket over at én enkelt dialyse ikke endrer PWV og AIx signifikant. Disse er jo mål på karstivhet som endrer seg over tid. Imidlertid kunne det tenkes at endret hemodynamikk som følge av dialyseprosessen virker inn på parametrene.

En studie fra 2005 viser derimot at AIx reduseres signifikant i løpet av én enkelt dialyse. Bruk av "multivariate stepwise regression" viste at reduksjonen i systolisk blodtrykk, pulstrykk og intradialytisk vektreduksjon forklarte 64,9% av den totale variasjonen i AIx. Nedgangen i systolisk blodtrykk var den viktigste faktoren for reduksjonen i AIx. I denne studien konkluderer man med at én enkelt dialyse gir en drastisk bedring av stivhet i aorta. [26]. I en annen studie fant man at intradialytisk reduksjon i blodvolum ikke hadde noen signifikant effekt på PWV, men at AIx ble signifikant redusert. [27]

Vi finner grensesignifikant forskjell for SEVR før og etter dialyse. Dette betyr at perfusjonen av endokard er bedre etter dialyse. SEVR er ratioen mellom hjertets tilførsel og behov for energi. En mulig forklaring kan være at blodvolum og dermed afterload er redusert etter dialyse. Redusert afterload letter hjertets arbeid og reduserer dermed energibehovet. Før dialyse er pasientene overhydrerte. Dette gir, i tillegg til en høy afterload, en høy preload. Hjertet fylles da med mer blod enn det som er hemodynamisk gunstig i følge Frank-Starling mekanismen. Etter dialyse reduseres preload og hjertets fylning og myokards sarkomerlengde nærmer seg det optimale, slik at man får en mer hemodynamisk gunstig situasjon. Belastningen på hjertet blir mindre, og dermed også energibehovet.

V: Finner vi korrelasjoner mellom PWV, Aix, SEVR og andre parametre?

Lipider

Vi finner en sterk korrelasjon mellom triglycider og PWV før og etter dialyse, mellom triglycider og SEVR før dialyse. Vi finner ikke korrelasjon mellom triglycider og Aix. Total-kolesterol og LDL korrelerer her ikke med noen av parametrene på karstivhet.

Det er kjent at pasienter med kronisk dialysetrengende nyresvikt har en ugunstig lipidprofil. Det typiske lipidmønsteret ved mild eller moderat nyresvikt er utvikling av hypertriglyceridemi, som først og fremst skyldes nedsatt katabolisering av triglyceridholdige lipoproteiner. Serumkolesterolnivået er forhøyet eller normalt, avhengig av graden av proteinuri. [28]

Vi finner i vår populasjon med dialysepasienter en sterkere sammenheng mellom triglycider og økt karstivhet, enn mellom kolesterol og økt karstivhet. Den sterke korrelasjonen er et meget interessant funn.

I en studie fra 1998 sammenliknet man lipidprofil og atherosklerose i aorta, uttrykt ved PWV, hos nyresviktpasienter mot en frisk kontrollpopulasjon. Hemodialysegruppen hadde signifikant økning i IDL og VLDL, mens LDL- og HDL nivået var lavere enn hos kontrollene. Flere regresjonsanalyser indikerte at plasma-triglycider, uavhengig av HDL, hadde en signifikant assosiasjon med PWV i aorta hos hemodialysegruppen men ikke hos kontrollene. I denne studien fant man, i motsetning til oss, også en assosiasjon mellom LDL og PWV hos dialysepasienter.[30] Det er meget interessant at forfatterne av denne studien i likhet med oss finner at TG korrelerer med PWV hos dialysepasientene, mens de ikke finner noen korrelasjon hos kontrollene. Dette kan tyde på at TG i tillegg til å være høyere, også har en annen rolle hos dialysepasientene enn hos nyrefriske.

IDL er en intermediær i omdannelsen fra VLDL til LDL. I en studie har man funnet at IDL var den lipoproteinfraksjonen som er sterkest korrelert med PWV. Hemodialysepasienter har økte nivåer av IDL, selv om de som nevnt over har relativt normale LDL-nivåer. [31]

I en studie utført på friske forsøkspersoner finner man en sammenheng mellom triglyceridnivå og Aix. Hos menn består denne sammenhengen når man korrigerer for alder, blodtrykk, hjertefrekvens, høyde, vekt, røykevaner, total-kolesterol og HDL-kolesterol nivåer. Hos kvinner blir sammenhengen opphevet når man korrigerer for de ovennevnte faktorene. [32] Vi fant ingen studier som sa noe om sammenhengen mellom TG og Aix hos dialysepasienter.

Kjønn

Som vist i tabell 13, finner vi at kvinner har høyere Aix enn menn. Vi finner ingen sammenheng mellom kjønn og PWV, samt kjønn og SEVR.

Man har også i andre studier funnet at kvinner har høyere Aix enn menn. [20],[21] Lavere pulstrykk og kortere kroppshøyde hos kvinner blir foreslått som mulige forklaringer til kjønnsforskjellen. [20]

Forskjellen mellom kjønnene forklares altså av konfunderende faktorer. Det å være kvinne er i seg selv ikke en årsak til høy AIx. I og med at PWV og SEVR ikke er avhengige av høyde, ser vi ikke den samme kjønnsforskjellen her.

Røyking

Vi finner en tendens til at de som røyker eller har røykt tidligere har en høyere AIx enn de som aldri har røykt. Vi finner ingen klare sammenhenger mellom røyking og PWV eller røyking og SEVR.

Vi har ingen god forklaring på at kun AIx, og ikke PWV og SEVR korrelerer med røyking.

Vi valgte å slå sammen de som røyker nå og de som har røykt tidligere i en gruppe. Vi antar at også de som har røykt tidligere vil ha skade på kartreet som følge av dette. Det kan imidlertid tenkes at eventuell skade på kartreet til en viss grad er reversibel og reduseres i takt med antall røykefrie år. Vi har heller ikke tatt hensyn til hvor lenge pasienten har røykt eller antallet sigaretter per dag. Dersom vi hadde tatt hensyn til dette, kunne det tenkes at vi også hadde avdekket en positiv korrelasjon mellom røyking og PWV, og en negativ korrelasjon mellom røyking og SEVR.

I en studie fra 2007 [33] delte man opp pasienter med essensiell hypertensjon i tre grupper: Nåværende røykere, eks-røykere og ikke-røykere. Man fant at nåværende- og eks-røykere hadde signifikant høyere PWV og AIx, sammenlignet med ikke-røykere. Man fant en signifikant lineær relasjon mellom røykestatus og PWV og AIx til og med når man hadde justert for kjønn, alder, middel-arterietrykk (MAP), hjertefrekvens og BMI. Hos eks-røykere fant man at antall røykfrie år hadde en signifikant lineær relasjon med bedring i PWV og AIx. Karstivhetsparametrene ble redusert til ikke-signifikante nivåer etter et tiår med røykfrihet.

En annen studie fra 2006 sammenlignet man ellers friske røykere og ikke-røykere. Man fant at AIx var signifikant høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Assosiasjonen mellom røyking og PWV var ikke signifikant. [29]

Hb, kreatinin, kalsium og BMI

Vi finner at Hb, kreatinin og kalsium korrelerer med PWV. Hb og kreatinin korrelerer negativt med PWV, mens kalsium har positiv korrelasjon. Det er overraskende at kreatinin har negativ korrelasjon til PWV, da man kunne tenke seg at pasienter med alvorlig nyresvikt eller som er dårlig dialysert ville hatt en høyere PWV. På den annen side har vi ikke funnet noen sammenheng mellom dialysekvalitet (KT/V) og PWV, mens vi som forventet fant det mellom kreatinin og dialysekvalitet (KT/V).

At Hb korrelerer negativt med PWV kan muligens forklares ut i fra compliance. Nesten alle dialysepasienter tar tilskudd av jern og EPO. Hos de som får tilskudd kan lav Hb skyldes dårlig compliance. Man kan tenke seg at dersom man hadde sett på denne sammenhengen i forhold til typen nyresvikt/grunnsykdom, ville korrelasjonen vært sterkest for de med livsstilsrelatert nyresykdom. Det er sannsynligvis slik at pasienter med livsstilsrelatert

nyresykdom også har flere andre risikofaktorer for økt karstivhet (høy PWV), som røyking, diabetes, adipositas, osv. Disse har trolig også nedsatt compliance.

Når det gjelder kalsium, er den positive korrelasjonen som forventet. Økt kalsium gir økning i den atherosklerotiske prosessen. Nesten alle pasienter med terminal nyresvikt får tilskudd av aktivt vitamin D for å hindre sekundær hyperparatyreoidisme og renal osteodystrofi. Det kan tenkes at en del pasienter overbehandles og dermed får forhøyede kalsium-nivåer. Det er vanskelig å finne noen annen forklaring på denne sammenhengen.

BMI korrelerer negativt med AIX. Altså jo høyere vekt, jo lavere AIX. En mulig årsak til dette kan være at de sykeste nyrepasientene har lavest vekt og høyere grad av karstivhet. Da AIX avhenger av høyde, kan høyde være en konfunderende faktor.

Man har i en studie fra 2005 funnet at reduksjon i visceral adipositas hos friske premenopausale overvektige kvinner var signifikant relatert til en bedring i vaskulær endotelial dysfunksjon (VED). VED ble bestemt ved å måle AIX. AIX-endringer ble målt før og etter vektreduksjonen som respons på nitroglycerin- og salbutamol induisert vasodilatasjon.[5]

I en annen studie utført på hemodialysepasienter, fant man en signifikant trend til lavere vekt, høyere systolisk blodtrykk og pulstrykk hos pasienter med høy AIX, sammenlignet med de med lav AIX. [16] Dette tilsvarer våre funn og støtter vår hypotese om at de sykeste nyrepasientene har lavest vekt og høyere grad av karstivhet. I samme studie fant man også at AIX korrelerer positivt med hemoglobin-nivå.

KT / V

Vi finner tydelige positive korrelasjoner mellom KT/V og AIX. Derimot fant vi ingen korrelasjoner mellom KT/V og PWV. Dette er interessante og overraskende funn. Kan dette være et uttrykk for at når pasienten er bedre dialysert med høy KT/V er AIX høyere som uttrykk for stivere kar og evt dårligere endotelial funksjon? Dette er i så fall overraskende. Men som vist ovenfor er ikke AIX like robust mål på karstivhet som PWV, da det avhenger av flere faktorer.

Som nevnt i teoridelen skal KT/V optimalt ligge mellom 1,2 og 1,3. Vi ser at i vårt materiale har pasientene en gjennomsnittlig og median KT/V på 1,33. Maks verdi er 1,89. Dette viser at en del av våre pasienter ligger over det optimale, og kanskje kan dette være uheldig?

Vi finner ingen tidligere publiserte studier som sier noe om forholdet mellom KT/V og AIX eller PWV. Vi fant imidlertid en studie utført på pasienter med diabetisk nefropati som viser at hemodialyse, versus farmakologisk terapi, øker frekvensen av kardiovaskulære komplikasjoner [35].

Videre finner vi en negativ korrelasjon mellom KT/V og kreatinin etter dialyse. Dette er som forventet, da KT/V er et uttrykk for dialysens kvalitet. KT/V har også en negativ korrelasjon til pulstrykk etter dialyse. Det gir mening at godt dialyserte har et lavere pulstrykk. De som er godt dialysert er i en mer gunstig situasjon, både hemodynamisk og i forhold til andre faktorer som skader karveggen.

Betraktninger

Vi tok for oss et utvalg av dialysepasientene på Ullevål universitetssykehus. Da målingene var tidkrevende å utføre, har vi kun gjort registreringer på 21 pasienter. På grunn av dette er mange av våre resultater statistisk grensesignifikante. Likevel ser vi tydelige tendenser til sammenhenger. Vi antar at flere av resultatene våre hadde vært statistisk signifikante, dersom pasientmaterialet hadde vært større.

Pasientutvalget vårt er noe skjevt. Vi har valgt å inkludere de friskeste pasientene i studien, da de er lettere å gjøre gode og konklusive registreringer på. Vi har dessuten gjort registreringer på mange flere menn enn kvinner. Dette reflekterer kjønns sammensetningen i dialysepopulasjonen, samt at det var flere kvinner enn menn som ikke ønsket å være med i studien.

Vi har utført alle beregninger med både parametrisk og ikke-parametrisk statistikk. Bruk av parametrisk statistikk forutsetter normalfordelte parametre og et høyere antall pasienter enn det vi har. Men da bruk av parametrisk statistikk ofte viser tydelige tendenser, har vi noen steder valgt å angi disse verdiene i våre resultater. Ikke-parametrisk statistikk har også en del forutsetninger, for eksempel jevn spredning, som ikke alltid er oppfylt.

Registreringene er av noe varierende kvalitet. Registreringene er vanskelige å utføre, og vi var utrente da vi startet forsøkene. Derfor er nok de registreringene som ble utført sist av bedre kvalitet enn de som er utført tidlig. Med de erfaringene vi nå har gjort oss, ville vi trent mer på forhånd dersom vi skulle gjort dette igjen.

Ideelt sett skulle vi hatt en frisk kontrollgruppe, så vi kunne sammenligne ”blodårekvaliteten” hos dialysepasienter med friske. Det er imidlertid blitt gjort studier pulsølgeanalyser på friske individer, blant annet en studie av Wojciechowska *et al.*: ”Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device.” [21]

KONKLUSJON

Vi fant at pulstrykk, PWV og AIX ikke er sammenfallende markører for karstivhet. PWV viser seg å være en mer robust markør på karstivhet enn AIX. Vi fant korrelasjon mellom PWV og pulstrykk. Man kan anta at vi ville funnet det samme for AIX dersom vi hadde hatt et større pasientmateriale.

Vi fant en sterk korrelasjon ($P=0,000$) mellom triglycider og PWV, men ingen korrelasjon med AIX. Vi finner ingen korrelasjoner for kolesterol og LDL. Den sterke korrelasjonen mellom TG og PWV er et meget interessant funn!

Vi fant at alder korrelerer sterkest med pulstrykk og har en tendens til korrelasjon med AIX. Korrelasjonen med PWV er opphevet hos pasienter med terminal nyresvikt.

I vårt materiale finnes ingen korrelasjon mellom VVH (målt med EKG) og verken PWV eller AIX. Dette skyldes sannsynligvis at EKG ikke er sensitivt nok.

Som tidligere studier har vist [9],[10], fant vi også at kvinner har høyere AIX enn menn. Vi fant en tendens til at de som røyker eller har røykt tidligere har en høyere AIX. BMI korrelerer negativt med AIX, jo høyere vekt jo lavere AIX.

Vi fant tydelige positive korrelasjoner mellom Kt/V og AIX, men ingen korrelasjoner mellom KT/V og PWV. Dette er ikke som forventet. Kan det være slik at de som er godt dialysert har høyere AIX som uttrykk for stivere kar? Imidlertid har PWV vist seg som et mer robust mål på karstivhet enn AIX. Dessuten har mange av våre pasienter en høyere KT/V enn optimalt.

LITTERATURLISTE

- 1 Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular Risk Factor Profiles and Kidney Function Stage in the US General Population: The NHANES III Study. *Mayo Clinic Proceedings* 2005; 80 (10): 1270-1277.
- 2 Blacher J, Guerin AP, Pannier B, *et al.* Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 19: 2434-2439
- 3 Adragao T, Pires A, Lucas C, *et al.* A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(6): 1480-1488.
- 4 Nitta K, Akiba T, Uchida K, *et al.* Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004; 27: 47-52.
- 5 Kumar, Cotran, Robbins. *Robbins Basic pathology*. 7. utg. Philadelphia: Saunders 2003.
- 6 Bostrom K, Watsom KE, Horn S: Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-1809.
- 7 Tyson KI, Reynolds JL, McNair R: Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Atheroscler Throm Vasc Biol*, 2003; 23: 489-494.
- 8 AtCor Medical. AtCor Medical Pty, 2007. <http://www.atcormedical.com>
- 9 Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Current Opinion in Cardiology* 2002; 17: 543-551.
- 10 Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's Blood flow in Arteries. Theoretical, experimental and clinical principles*. 4th ed. London: Arnold, 1998.
- 11 Mills CJ, Gabe IT, Gault JH, *et al.* Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Medical Time Gazette* 1872; 1:62.
- 12 Kelly R, Hayward C, Avolio A, *et al.* Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-1659.
- 13 Avolio AP, Chen S, Wang R, *et al.* Effects of aging on arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983; 68: 50-58.
- 14 Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, *et al.* Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71(2): 202-210.
- 15 O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. *The arterial pulse*. London: Lea & Febiger 1992.
- 16 Covic A, Mardare N, Gusbeth-Tatomir P *et al.* Arterial wave reflections and mortality in haemodialysis patients – only relevant in elderly, cardiovascularly compromised? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21: 2859-2866.
- 17 Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse Wave Reflection Is Amplified in Normotensive Patients with Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease and Normal Renal Function. *American Journal of Nephrology* 2007; 27: 240-246.
- 18 Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62(1):105-116.
- 19 Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980;62(1):105-116
- 20 Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T *et al.* Reference Values in White Europeans for the Arterial Pulse Wave Recorded by Means of the SphygmoCor Device. *Hypertension Research* 2006; 29: 475-483.

- 21 Woodman RJ, Kingwell BA, Beilin LJ et al. Assessment of central and peripheral arterial stiffness: studies indicating the need to use a combination of techniques. *American Journal of Hypertension* 2005; 18 (2 Pt 1): 249-60.
- 22 Buckberg GD, Towers B, Paglia DE, et al. Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res* 1972; 30:67-81.
- 23 Ferro G, Diulio C, Spinelli L, et al. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 92:342-347.
- 24 Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 3. Utgave. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- 25 Mardare NG, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Covic A. Intradialytic changes in reflective properties of the arterial system during a single hemodialysis session. *Hemodialysis International* 2005; 9(4): 376-382.
- 26 Tycho Vuurmans JL, Boer WH, Bos WJ et al. Contribution of volume overload and angiotensin II to the increased pulse wave velocity of hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; 13(1): 177 -183.
- 27 Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Dima I et al. Triglyceride level is associated with wave reflections and arterial stiffness in apparently healthy middle-aged men. *Heart* 2007; 93: 613-614.
- 28 Hartmann A, Jenssen T. Kap 8 Konservativ nyresviktbehandling. I: Nyremedisin – en praktisk veileder. 1. utgave. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag, 2004: 159-176.
- 29 Park SH, Shim KW. Reduction in visceral adiposity is highly related to improvement in vascular endothelial dysfunction among obese women: an assessment of endothelial function by radial artery pulse wave analysis. *Yonsei Medical Journal* 2005; 46(4): 511-518.
- 30 Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T, et al. Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998; 9(7):1277-84.
- 31 Shoji T, Ishimura E, Inaba M, et al. Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Disease* 2001; 38:30-3.
- 32 Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007; 49(5): 981-985.
- 33 Rehill N, Beck CR, Yeo KR, Yeo WW. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006; 61(6): 767-773.
- 34 London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
- 35 Glowinska I, Grochowski J, Malyszko J. Cardiovascular complications in patients with diabetic nephropathy receiving pharmacological versus renal replacement therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008; 118(7-8): 404-12.