

MASTEROPPGAVE
Masterutdanning i fysioterapi
Mai 2018

«Fysisk form hos personer med kneartrose»

Sverre Kristiansen

Fakultet for helsefag
Institutt for fysioterapi

OsloMet – storbyuniversitetet

Forord

Å skrive denne masteroppgaven har vært både slitsomt og lærerikt, men de lange dagene foran pc-en har i all hovedsak vært spennende. Å virkelig kunne fordype seg i ett tema har gitt både mestringsfølelse og mersmak.

En stor takk går til min veileder Britt Elin Øiestad, som med sine presise tilbakemeldinger har gjort denne oppgaven uendelig mye lettere å skrive. Uten mine flotte medstudenter hadde heller ikke dette året ikke vært det samme, og jeg håper på flere kvelder med både kvalitativ og kvantitativ pils. Jeg vil også takke min samboer Eva, for trøst, forståelse og arbeidsro. Til slutt også en takk til min datter Ida, som har bidratt til å få tankene over på andre ting når hjernen har vært full.

Sverre

Sammendrag

Bakgrunn: Data om den fysiske formen til personer med kneartrose baserer seg i stor grad på indirekte mål. Det er også knyttet usikkerhet rundt hvilke faktorer som påvirker fysisk form hos disse personene. Mer presise mål på fysisk form og bedre forståelse av påvirkningsfaktorer kan gjøre aktivitetsrådene til denne gruppen mer detaljerte.

Hensikt: Primærmålet til denne studien var å undersøke hvorvidt personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske jevnaldrende. Sekundærmålet var å undersøke sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte, og mellom VO_{2max} og selvrapportert intensitet under fysisk aktivitet for personer med kneartrose.

Metode: Denne tverrsnittstudien benyttet data fra en randomisert klinisk studie designet for å undersøke effekten av styrketrening og sykling på livskvalitet. Av 101 forespurte fikk 61 personer med symptomatisk kneartrose (37 menn og 24 kvinner) mellom 40-69 år målt VO_{2max} ved spirometri på ergometersykkel. Smerte siste uke og intensitet under fysisk aktivitet ble målt ved spørreskjema. VO_{2max} ble sammenliknet med referanseverdier fra normalbefolkningen og friske aktive, ved bruk av ett utvalgs t-test eller Wilcoxon one sample signed rank test. Sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte og VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet ble undersøkt ved enkel lineær regresjon, og justert for alder, kjønn og utdanningsnivå.

Resultat: Menn mellom 40-59 år og kvinner mellom 50-69 år hadde mellom 13.9% og 17.2% signifikant lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen ($p < 0.05$). Menn mellom 40-69 år og kvinner mellom 50-69 år hadde mellom 19.2% og 26.4% signifikant lavere VO_{2max} enn friske aktive ($p < 0.05$). Det ble funnet en signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte ($p < 0.05$), men ingen signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet.

Konklusjon: Personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske jevnaldrende, men resultatene bør sees i lys at metodiske begrensninger. Hos personer med kneartrose er det en sammenheng mellom VO_{2max} og smerte. Behandlere bør derfor tydeliggjøre at fysisk aktivitet ikke medfører økt grad av kneartrose, og tilpasse treningsprogrammer slik at fysisk form kan opprettholdes eller økes til tross for høy smerteintensitet.

Nøkkelord: Fysisk form, VO_{2max} , kneartrose

Abstract

Background: Data on levels of physical fitness in persons with knee osteoarthritis is primarily based on indirect measures of fitness. There is also some discussion as to which factors affect physical fitness in this group. More precise data on levels of physical fitness and better understanding of influential factors can help improve advice regarding physical activity in these persons.

Purpose: The primary objective of this study was to examine whether people with knee osteoarthritis have lower levels of physical fitness than healthy peers. The secondary objective was to examine the relationship between VO_{2max} and pain, and VO_{2max} and self-reported levels of intensity during physical activity.

Methods: This cross-sectional study used data from a randomized clinical trial designed to investigate the effect of strength training or cycling on quality of life. 61 of 101 eligible persons with symptomatic knee osteoarthritis (37 men and 24 women) in the age of 40-69 years had their VO_{2max} measured by spirometry on a stationary bike. Pain last week and levels of intensity during physical activity was measured by questionnaires. VO_{2max} was compared to reference values reflecting the normal population and a healthy fit population, using one sample t-test or Wilcoxon one sample signed rank test. The association between VO_{2max} and pain and VO_{2max} and levels of intensity during physical activity was analyzed using simple linear regression. These analysis were adjusted for age, sex and education.

Results: Men in the age 40-59 years and women in the age 50-69 years had between 13.9% and 17.2% significantly lower VO_{2max} than the normal population ($p < 0.05$). Men in the age 40-69 and women in the age 50-69 years had between 19.2% and 26.4% significantly lower VO_{2max} than a healthy fit population ($p < 0.05$). There was a significant association between VO_{2max} and pain ($p < 0.05$). No relationship was found between VO_{2max} and levels of intensity during physical activity.

Conclusion: Persons with knee osteoarthritis have lower levels of physical fitness than healthy peers, but the results should be seen in light of some methodological limitations. In persons with knee osteoarthritis there is an association between VO_{2max} and pain. Clinicians should therefore communicate clearly that physical activity does not increase severity of knee osteoarthritis, and help find activities to increase physical fitness inspite of pain.

Keywords: Cardiovascular fitness, VO_{2max} , knee osteoarthritis

Innhold

1. Introduksjon	1
2. Teori	3
2.1. Kneartrose	3
2.2. Fysisk aktivitetsnivå.....	13
2.3. Fysisk form	16
3. Metode.....	25
3.1. Design	25
3.2. Tilknytning.....	25
3.3. Deltakere	25
3.4. Utfallsmål.....	26
3.5. Normative verdier for VO_{2max}	30
3.6. Statistiske analyser	31
3.7. Etske hensyn	35
4. Resultat.....	37
4.1. Deltakere	37
4.2. Deskriptive data	38
4.3. Primærutfallsmål.....	39
4.4. Sekundære utfallsmål.....	39
4.5. Hovedresultat	41
4.6. Sekundære funn: VO_{2max} , smerte og intensitet under fysisk aktivitet.....	43
4.7. Justerte analyser	47
4.8. Andre analyser	49
5. Diskusjon.....	50
5.1. Diskusjon av hovedfunn	51
5.2. Diskusjon av sekundære funn	53

5.3. Diskusjon av metode.....	56
5.4. Kliniske implikasjoner	63
6. Konklusjon	65
7. Referanseliste	66
8. Vedlegg	82
Vedlegg 1: Kriterier for symptomatisk artrose utviklet av American College of Rheumatology	82
Vedlegg 2: Erklæring av samtykke	83
Vedlegg 3: Svar fra Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk.....	85

Figuroversikt

- Figur 1: Behandlingspyramiden ved kneartrose, side 11.
- Figur 2: Spørreskjema om fysisk aktivitet, side 29.
- Figur 3: Flytskjema for inkludering av deltakere, side 36.
- Figur 4: VO_{2max} for menn med kneartrose, sammenliknet med KAN2 og HUNT fitness, side 41.
- Figur 5: VO_{2max} for kvinner med kneartrose, sammenliknet med KAN2 og HUNT fitness, side 41.
- Figur 6: Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte siste uke, side 43.
- Figur 7: Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og KOOS smerte, side 44.
- Figur 8: Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet under aktivitet, side 45.
- Figur 9: Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og indeks for fysisk aktivitet, side 45.

Tabelloversikt

- Tabell 1: Normative verdier for VO_{2max} hos norske menn og kvinner, side 18.
- Tabell 2: Egenskaper ved studier som har målt oksygenopptak hos personer med kneartrose, side 21 og 22.
- Tabell 3: Egenskaper ved utvalget, side 37.
- Tabell 4: VO_{2max} for menn, kvinner og hele utvalget, side 38.
- Tabell 5: Smerte på ulike mål for menn, kvinner og hele utvalget, side 39.
- Tabell 6: Fysisk aktivitet for menn, kvinner og hele utvalget, side 40.
- Tabell 7: Sammenheng mellom VO_{2max} og uavhengige variabler, samt hvilke analyser som er benyttet, side 46.
- Tabell 8: Påvirkning på VO_{2max} av inkluderte variabler i to justerte analyser, side 47.
- Tabell 9: Sammenhengen mellom VO_{2max} , smerte siste uke og KOOS smerte. Ujusterte og justerte effektestimater med konfidensintervaller og p-verdier, side 47.

1. Introduksjon

Artrose i knærne kan gi både smerter og nedsatt funksjon. Utholdenhetstrening gir mindre smerte og bedre funksjon hos personer med kneartrose, og effekten er omtrent like stor som ved styrketrening (K. Bennell, Hinman, Wrigley, Creaby & Hodges, 2011; Fransen et al., 2015). Internasjonale retningslinjer anbefaler derfor å trene utholdenhet hos personer med kneartrose (Fransen et al., 2015; National Clinical Guideline Centre, 2014; W. Zhang et al., 2008).

Flere studier har vist at personer med kneartrose er mindre fysisk aktive enn friske (Dunlop et al., 2011; Fukutani et al., 2016; Herbolsheimer et al., 2016; Kahn & Schwarzkopf, 2016; Liu, Waring, Eaton & Lapane, 2015; Wallis, Webster, Levinger & Taylor, 2013). Det finnes også holdepunkter for at den fysiske formen til disse personene er dårligere, men dette begrenser seg stort sett til data med målinger fra 6 minutters gangtest (Bade, Kohrt & Stevens-Lapsley, 2010; van Leeuwen et al., 2013). Måling av maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}), som er ansett som det beste målet på fysisk form (Aspenes et al., 2011; Fletcher et al., 2001), er kun gjort i en håndfull studier (Ettinger et al., 1997; Larose et al., 2013; Mangione et al., 1999; Philbin, Groff, Ries & Miller, 1995; Song, Lee, Lam & Bae, 2003; Sutbeyaz, Sezer, Koseoglu, Ibrahimoglu & Tekin, 2007; Thorstensson, Roos, Petersson & Ekdahl, 2005). Disse inkluderer i hovedsak eldre eller overvektige, og ingen av studiene kontrollerer for alder, som er kjent for å ha stor påvirkning på oksygenopptaket. Kun tre studier har til vår kjennskap benyttet VO_{2max} for å undersøke forskjellen i fysisk form mellom personer med kneartrose og friske (Philbin et al., 1995; Ries, Philbin & Groff, 1995; Sutbeyaz et al., 2007). Det foreligger derfor begrensede og upresise data på den fysiske formen til personer med symptomatisk kneartrose, og svært få presise målinger på om disse personene er i dårligere form enn friske.

Personer med kneartrose har høyere forekomst av hjerte-karsykdom enn normalbefolkningen (Haoran, Jing, Bing, Xinrong & Dongliang, 2016). Maksimalt oksygenopptak er vist å være en god prediktor for hjerte-karsykdom, så vel som risiko for tidlig død (Ross et al., 2016). Det vil derfor være ekstra viktig å få kjennskap til oksygenopptaket til denne gruppen, da dette kan fortelle hvor mye de må bedre sin fysiske form for å minske risikoen for hjerte-karsykdom og tidlig død.

Det er også usikkert hvorfor personer med kneartrose har lavere fysisk aktivitetsnivå enn friske. Studier viser at smerte kan medføre et redusert aktivitetsnivå (Fukutani et al., 2016;

Holla et al., 2014), og være et hinder for å bedrive aktivitet på høy nok intensitet til å påvirke oksygenopptaket (Gyurcsik et al., 2009). Imidlertid finnes det også studier som viser at personer som fikk innsatt kneprotese ikke økte aktivitetsnivået selv om de rapporterte mindre smerte (I. B. de Groot, J. B. Bussmann, H. J. Stam & J. A. Verhaar, 2008; Vissers, Bussmann, de Groot, Verhaar & Reijman, 2013), og at smerte ikke er årsaken til at personer med kneartrose har lavere aktivitetsnivå enn friske (Herbolsheimer et al., 2016; Daniel K. White et al., 2013). Det trengs derfor mer kunnskap om hvilke faktorer som påvirker den fysiske formen til disse personene. Bedre innsikt rundt fysisk form og sammenhengende faktorer kan også gjøre aktivitetsrådene for denne gruppen mer detaljerte.

Hensikten med denne studien var derfor å undersøke om personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske jevnaldrende. I tillegg var målet å undersøke hvilken sammenheng som finnes mellom VO_{2max} og smerte, og mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet hos disse personene.

Dette ble undersøkt med to problemstillinger:

1. *Har personer med kneartrose lavere VO_{2max} enn friske jevnaldrende?*
2. *Hvilken sammenheng er det mellom VO_{2max} og smerte, og VO_{2max} og selvrapportert intensitet under fysisk aktivitet hos personer med kneartrose?*

På bakgrunn av problemstilling 1 ble følgende hypoteser formulert:

H_0 : «Det er ingen forskjell i gjennomsnittlig VO_{2max} mellom deltakerne i denne studien og referansegruppen»

H_1 : «Det er en forskjell i gjennomsnittlig VO_{2max} mellom deltakerne i denne studien og referansegruppen».

Problemstilling 2 gav følgende hypoteser:

H_{0a} : «Det er ingen sammenheng mellom VO_{2max} og smerte hos deltakerne i denne studien»

H_{1a} : «Det er en sammenheng mellom VO_{2max} og smerte hos deltakerne i denne studien».

H_{0b} : «Det er ingen sammenheng mellom VO_{2max} og selvrapportert intensitet under fysisk aktivitet»

H_{1b} : «Det er en sammenheng mellom VO_{2max} og selvrapportert intensitet under fysisk aktivitet».

2. Teori

2.1. Kneartrose

2.1.1. Diagnostisering og forekomst

Det mest brukte diagnostiske tegnet på kneartrose er røntgenforandringer (Pereira et al., 2011). Disse graderes etter Kellgren og Lawrence skala hvor 0 er ingen og 4 er store strukturelle forandringer i leddet (Kellgren & Lawrence, 1957). Ved flere muskel-skjelettplager er det i senere tid blitt klart at røntgenologiske forandringer samsvarer dårlig med grad av smerte (Brinjikji et al., 2015; Dunn et al., 2014; Svanbergsson, Ingvarsson & Arnardottir, 2017), dette gjelder også for kneartrose (Bedson & Croft, 2008; Srikanth et al., 2005). Med bakgrunn i dette kombineres ofte grad av smerte og stivhet med grad av røntgenologiske forandringer for å stille diagnosen, såkalt symptomatisk kneartrose (Pereira et al., 2011). En har også kategorien selvrapportert kneartrose, som vil si at pasienten selv rapporterer om han noensinne har fått stilt diagnosen, for eksempel fra fastlegen. En slik definisjon ligger til grunn for de norske tallene på forekomst som man finner i Ullensakerundersøkelsen fra 2008, på 7.1% (Grotle, Hagen, Natvig, Dahl & Kvien, 2008).

Forekomsten av kneartrose kan variere betydelig mellom ulike studier. For eksempel finner en studie fra Japan hele 70.8% forekomst (Oka et al., 2009) mot 6.3% i Hellas (Andrianakos et al., 2006). Noe av variasjonen kan skyldes at forskjellige studier bruker ulike kriterier for å stille diagnosen (Heidari, 2011). I studien fra Japan ble diagnosen satt kun ut i fra røntgenologiske funn, mens i den nevnte studien fra Hellas ble kriteriene for symptomatisk artrose fra American College of Rheumatology (Vedlegg 1) benyttet. Forfatterne bak Ullensakerundersøkelsen diskuterer også muligheten for at forekomsten overrapporteres ved bruk av selvrapportert artrose som kriterium, siden en andel av respondentene kan tenkes å ikke ha artrose ved røntgenologisk undersøkelse (Grotle et al., 2008).

En annen forklaring bak sprikende tall på forekomst er at ulike studier studerer ulike populasjoner, både med hensyn til geografi og alder (Heidari, 2011; Slatkowsky-Christensen & Grotle, 2008). Forekomsten i Hellas ble estimert for en populasjon over 19 år, mens populasjonen i den japanske studien var 60 år eller eldre. Dette ser man også i skandinaviske studier, hvor en studie fra Sverige estimerte forekomsten til over 50% for en populasjon mellom 75-79 år (Bagge, Bjelle, Valkenburg & Svanborg, 1992). Til sammenlikning viste en studie med samme kriterier for diagnose og fra samme land kun 10% forekomst, da for en populasjon mellom 35-54 år (Petersson, Boegard, Saxne, Silman & Svensson, 1997).

Det er også knyttet en viss usikkerhet rundt nøyaktigheten til diagnostisering av kneartrose ved røntgen (Kohn, Sassoon & Fernando, 2016). Inter-reliabiliteten til Kellgren og Lawrence kriteriene varierer mellom dårlig og svært god, med intraklasse korrelasjonskoeffisienter mellom 0.38 – 0.89 avhengig av studie (Gossec et al., 2008; Kellgren & Lawrence, 1957; Kessler, Guenther & Puhl, 1998; Wright, 2014). Ved siden av varierende reliabilitet kritiseres skalaen også for å foreligge i flere ulike versjoner, modifisert av forfatterne etter originalartikkelen ble utgitt. Ulike studier på forekomst kan dermed bruke noe ulike versjoner av skalaen, trass i at de aller fleste oppgir samme artikkel som referanse (Spector & Cooper, 1993).

Selv om tallene varierer, synes hovedtyngden av studier på forekomst av kneartrose å befinne seg mellom 5% og 19%, når man benytter seg av en symptomatisk definisjon (Felson et al., 1987; Grotle et al., 2008; Jordan et al., 2007; Neogi, 2013; Peat, McCarney & Croft, 2001; Pereira et al., 2011).

2.1.2. Patofysiologi

Artrose er en leddsykdom som kjennetegnes av stivhet og smerter i leddene, og nedsatt funksjon (David J. Hunter & Felson, 2006). Kneartrose ble tidligere ansett som en ren mekanisk tilstand med slitasje og tap av brusk, men i senere tid er også endringer i subkondralt bein, synovialhinne, menisk, leddkapsel, ligamenter og muskulatur rundt leddet fremhevet som viktige faktorer (Berenbaum, 2013; Glyn-Jones et al., 2015). Gjeldende oppfatning er derfor at hele leddet påvirkes av sykdommen (David J. Hunter & Felson, 2006). Nedenfor følger en noe forenklet gjennomgang av hvordan sykdommen arter seg i ulike vev.

Brusk

Normal leddbrusk består av få bruskceller (kondrocytter) og mye ekstracellulær matriks som bindeverk rundt bruskcellene. De viktigste bestanddelene i denne matriksen er kollagen type 2 og proteoglykanet aggrecan. Kollagenet danner ved hjelp av lange tråder et nettverk som er godt egnet til å motstå skjærkrefter. Dette nettverket holdes oppspent av aggrecan og andre proteoglykaner som trekker vann inn i brusken. Slik oppnås også gode støtdempende egenskaper (Flugsrud et al., 2010; Glyn-Jones et al., 2015).

Ved artrose ses de første patologiske forandringene i overflaten av leddbrusken, spesielt i områder med stor belastning. Det skjer der en oppflising av bruskeoverflaten, såkalt fibrillering. Kollagennettverket blir slappere slik at proteoglykanene kan ta opp mer vann og ekspandere, slik sveller brusken i disse lokale områdene med størst belastning (R. F. Loeser,

2008). Dette medfører at brusken blir mykere og de støtdempende egenskapene svekkes (El-Tawil, Arendt & Parker, 2016).

Kondrocyttene reagerer på skaden og endringen i matriksen ved at de øker sin aktivitet, samt øker i antall og danner klaser (R. F. Loeser, 2008). Når kondrocytter blir aktivert produserer de flere forskjellige proinflammatoriske cytokiner. Cytokiner er molekyler som bærer signaler og slik regulerer vekst, død og funksjon i celler. Noen av disse stoffene ser ut til å være viktige i nedbrytningen av brusk, mens andre ser ut til å ha en reparerende effekt på matriksen i frisk brusk (Glyn-Jones et al., 2015). En del av kondrocyttene gjennomgår også en endring i type til å bli hypertrofiske kondrocytter. Disse produserer antakelig type x kollagen og proteaser som er delaktige i degenerasjon av kollagen (R. F. Loeser, 2008).

Proinflammatoriske cytokiner gir feedback til og stimulerer kondrocyttene til å produsere mer cytokiner og proteaser (R. F. Loeser, 2008), og katabol aktivitet dominerer slik at brusken brytes ytterligere ned (El-Tawil et al., 2016). Etter at bruskooverflaten er oppfliset kan tapet av brusk utvikle seg til å danne dypere fissurer og til slutt tap av brusk slik at subkondralt bein blottlegges (El-Tawil et al., 2016).

Bein

Subkondralt bein danner overgangen mellom brusk og trabekulært bein. Fortykkelse av det subkondrale beinet oppstår tidlig i artroseprosessen. Dette skjer gjennom økt beincelleaktivitet og kan være et forsøk på å bevare leddfunksjonen selv om brusken er skadet (Glyn-Jones et al., 2015). Økt beincelleaktivitet kan også medføre forbeinede bruskpåleiringer langs leddets randsoner, kalt osteofytter (Flugsrud et al., 2010). Økt produksjon av kollagen som blir mineralisert kan også bidra til fortykkelse av subkondralt bein og dannelsen av osteofytter (Sofat, 2009). Subkondralt bein har en høy grad av innervering og har potensiale til å bidra betydelig til smerteopplevelsen (Glyn-Jones et al., 2015).

Synovialhinne

Synovitt og synovial hypertrofi er svært vanlige funn hos personer med kneartrose (Glyn-Jones et al., 2015). Mengden synovialvæske kan øke (Berenbaum, 2013), og væskens smørende egenskaper blir dårligere (Ludwig, McAllister, Lun, Wiley & Schmidt, 2012). Hevelse i kneleddet skyldes som regel økt mengde synovialvæske og er et tegn på at det foreligger synovitt (Berenbaum, 2013). Det er noe uenighet om hvordan inflammasjonen i synovialhinnen oppstår, men mest akseptert er hypotesen om at bruskefragmenter løsner og

kommer i kontakt med synovialhinnen. Bruskfragmentene blir behandlet som fremmedlegemer og angrepet med en immunrespons produsert av synoviale celler. Denne immunresponsen øker mengden synovialvæske, bidrar til bruskdegenerasjon og aktiverer kondrocytter i brusken til å produsere stoffer som kan medføre ytterligere bruskdegenerasjon (Berenbaum, 2013; Glyn-Jones et al., 2015).

Menisk

Degenerasjon av menisk er også vanlig hos personer med kneartrose (Englund, 2009) og kan være både en konsekvens av, og en medvirkende årsak til at artrosen oppstår (Englund, Guermazi & Lohmander, 2009). En meniskskade har potensiale til å endre de biomekaniske forholdene i leddet slik at det oppstår unormal belastning, som igjen kan medføre utvikling av artrose (El-Tawil et al., 2016). I et kne hvor det allerede foreligger artrose ser man blant annet at kollageninnholdet i menisken synker mens innholdet av proteoglykaner øker. Etter hvert som menisken blir utsatt for disse prosessene blir den svakere, og er mer utsatt for skade også ved normal bevegelse og belastning av leddet (Bhattacharyya et al., 2003).

2.1.3. Smerte ved artrose

Smerte er den vanligste årsaken til at personer med kneartrose oppsøker behandling, og en stor grunn til redusert livskvalitet hos denne pasientgruppen (Dominick, Ahern, Gold & Heller, 2004; Neogi, 2013). I tidlige stadier opplever pasienten ofte bare smerter ved oppstart av aktivitet, men etter hvert som sykdommen forverres er smertene tilstede også under aktivitet og til slutt også i hvile (Krogsgaard, Rheinländer & Enemark Larsen, 2009). Smerte er imidlertid et subjektivt fenomen og vil påvirkes av flere faktorer enn sykdommen alene.

Under normale forhold fungerer smerte som et varseltegn, slik at vi skal stoppe med aktivitet som er skadelig (eller potensielt skadelig) for vev i kroppen (Woolf, 2010). Når skaden er leget eller faren for skade borte, vil smerten normalt også forsvinne. Ved kneartrose vil imidlertid ikke det skadde vevet leges, og smertene er som oftest langvarige. Smertesystemet er godt designet for akutte skader, men når systemet blir tvunget til å fungere over lang tid skjer det flere endringer som kan påvirke smerteopplevelsen (Brodal, 2017). Langvarig smerte som for eksempel ved kneartrose kan forårsake at smertesystemet blir sensitisert, altså mer følsomt. Slik sensitisering kan opptre både perifert rundt kneet, og i sentralnervesystemet (Brodal, 2005).

Perifer sensitisering oppstår ved at inflammasjon senker terskelen til nociceptorer i området slik at disse kan fyre på mindre stimuli (Rahman & Dickenson, 2013; Reddi & Curran, 2014).

Inflammasjon er et vanlig funn ved kneartrose, hovedsakelig forbundet med synovialhinnen. Ved langvarig aktivitet i nervene som sender nociceptive signaler til ryggmargen, kan cellene som mottar signalet også få senket terskel for aktivering. Dette kalles sentral sensitisering, men begrepet brukes ofte for å beskrive enhver endring i sentralnervesystemet som gir overfølsomhet for smerte (Hansson, 2014).

Smerteopplevelse ved kneartrose antas å ikke skille seg vesentlig fra smerteopplevelsen ved andre langvarige tilstander, og mekanismene for smerteopplevelse ved kneartrose vil i all hovedsak være samme som ved andre leddsmerter (Sofat, Ejindu & Kiely, 2011). Videre vil vi derfor vie mest plass til hvordan lokale forhold i kneet kan bidra til smerteopplevelsen ved artrose, i og med at smertens signalvei etter dette ikke er unik for kneartrose. Det presiseres at grad av lokal patologi ikke nødvendigvis samsvarer med grad av opplevd smerte. Mekanismer som sentral og perifer sensitisering, opp- og nedadgående inhibering, humør og følelser er eksempler på noen faktorer som kan ha stor innvirkning på smerteopplevelsen, i noen tilfeller uavhengig av nociceptiv aktivitet. Det henvises til annen litteratur for en grundig redegjørelse av smertens signalvei og modulerende mekanismer, for eksempel Brodal (2005).

Som beskrevet tidligere har man nå gått vekk fra synet om at kneartrose er en sykdom som kun omhandler leddbrusk, men også involverer andre strukturer (Berenbaum, 2013; Glyn-Jones et al., 2015). Smerten ved kneartrose antas å være sammensatt, med bidrag fra vev som synovialhinne, bein og bløtvev. Hvilke strukturer som er mest delaktige i sykdomsprosessen vil kunne variere, og det er naturlig å anta at dette også vil påvirke smerteopplevelsen. Siebuhr et al. (2016) har delt artrosepasienter i grupper basert på primærdriver for sykdomsprogresjon. Disse er synovialhinne- drevet (kjennetegnes ved inflammasjon), brusk- drevet, drevet av forandringer i subkondralt bein og beinmargslesjoner, og artrose drevet av skader på strukturer i leddet. Selve leddbrusken kan i stor grad frikjennes som smertegenerator da den ikke er innervert og således ikke kan produsere nociceptive signaler (Sofat et al., 2011). Synovitt og beinmargslesjoner er av enkelte fremhevet som de viktigste smertegeneratorene ved kneartrose (D. J. Hunter et al., 2011; Yusuf, Kortekaas, Watt, Huizinga & Kloppenburg, 2011) og vil beskrives mer i detalj under.

Synovitt

Som nevnt er synovitt et vanlig funn hos personer med kneartrose (Glyn-Jones et al., 2015). Baker et al. (2010) viste at grad av synovitt hos personer med kneartrose korrelerte med score på Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), et mye brukt

spørreskjema ved kneartrose. I samme studie fant man at synovitt hos artrosepasienter gav over 9 ganger økning i odds for smerte sammenliknet med de uten synovitt. Til sammenlikning fant Sowers et al. (2003) at beinmargslesjoner gav 3.2 ganger økt odds for smerte (Sofat et al., 2011). Inflammasjonsprosessen ved synovitt øker sensibiliteten til perifere nociceptorer og kan gjennom fenomenet perifer sensitisering øke smerteopplevelsen (Neogi et al., 2016).

Beinmargslesjoner

Beinmargslesjoner innbefatter beinmargsnekrose, beinmargsfibrose, beinmargsødem og trabekulære endringer. Typisk ser man slike tegn etter en skade hvor femur og tibia støter sammen, men ved kneartrose ses disse endringene også i lokale områder av leddet som blir utsatt for overbelastning over tid (Sofat et al., 2011). MR- studier har vist en tydelig sammenheng mellom grad av smerte og beinmargslesjoner, men det er verdt å merke seg at også 30% av forsøkspersonene uten knesmerte også hadde slike lesjoner (Felson et al., 2001; Felson et al., 2007). Som nevnt er subkondralt bein rikelig innervert, og har dermed potensiale til å bidra betydelig til smerteopplevelsen ved artrose (Glyn-Jones et al., 2015).

2.1.4. Risikofaktorer for utvikling av kneartrose

Kneartrose er ikke jevnt fordelt i befolkningen, og det kan være nyttig å se på noen av de viktigste risikofaktorene for å utvikle kneartrose.

Tidligere skade

Tidligere skade på ledd eller leddnære strukturer som menisk og leddbånd øker risikoen for å utvikle kneartrose (El-Tawil et al., 2016). En metaanalyse fra 2011 fant at tidligere kneskade var en betydelig risikofaktor for utvikling av artrose, uavhengig av studiedesign og hvordan man definerte kneskade (Muthuri, McWilliams, Doherty & Zhang, 2011). Den vanligste forklaringsmekanismen bak hvorfor kneskade øker risikoen for artrose er at det på grunn av endret biomekanikk vil oppstå unormal belastning i leddet (El-Tawil et al., 2016). Imidlertid har det også blitt vist at det i knær med fremre korsbånd- eller meniskskade, også frigjøres proteaser og inflammatoriske cytokiner som direkte kan degenerere brus (Edd, Giori & Andriacchi, 2015; Irie, Uchiyama & Iwaso, 2003; Marks & Donaldson, 2005; Scanzello et al., 2011).

Muskelstyrke

Redusert muskelstyrke i quadriceps er vist å være en risikofaktor for å utvikle kneartrose (Segal & Glass, 2011; Øiestad, Juhl, Eitzen & Thorlund, 2015). Selv om virkningsmekanismene bak dette ikke er klarlagt, antas det at siden kneekstensorene bidrar til å absorbere støt ved belastning (K. L. Bennell, Wrigley, Hunt, Lim & Hinman, 2013), vil man få økt belastning i leddet ved nedsatt quadricepsstyrke (Andriacchi et al., 2004; El-Tawil et al., 2016; Palmieri-Smith & Thomas, 2009).

Kjønn

Kvinner har økt risiko for å utvikle kneartrose sammenliknet med menn (Boyan et al., 2013; Silverwood et al., 2015), og i en kohortstudie med over 300 000 norske deltakere var det dobbelt så stor andel kvinner som menn som fikk total kneprotese i løpet av en 12-års periode (Apold et al., 2014). Det er ikke funnet noen klar årsak bak hvorfor kvinner har økt risiko for kneartrose, men biomekaniske forskjeller, genetiske og hormonelle faktorer kan alle spille en rolle (Hame & Alexander, 2013). Enkelte studier har også vist at kvinner har tynnere bruske i knærne enn menn, selv etter justering for kroppsvekt (Hanna et al., 2009; Otterness & Eckstein, 2007).

Alder

Alder er en av de sterkeste risikofaktorene for å utvikle kneartrose (Greene & Loeser, 2015). Det er ikke helt forstått hvorfor høy alder gir økende risiko for kneartrose, men en hypotese er at høyere alder gir lengre eksponering ovenfor andre risikofaktorer (Y. Zhang & Jordan, 2010). Økende alder påvirker også leddbrusken slik at den har dårligere evne til å opprettholde homeostase under stress. Kondrocyttenes evne til å produsere og reparere den ekstracellulære matriksen blir dårligere grunnet nedsatt tilgjengelighet og sensitivitet ovenfor flere vekstfaktorer. Samtidig øker kondrocyttenes produksjon av inflammatoriske mediatorer og matriks- degenererende enzymer. Det er viktig å påpeke at selv om risikoen for å utvikle artrose i alle ledd øker med økende alder, er det imidlertid ikke slik at alle eldre utvikler kneartrose. Alder er dermed ikke en direkte årsak til kneartrose, men kan være en viktig bidragsytende faktor (Richard F. Loeser, 2009).

Overvekt

Å være overvektig er en betydelig risikofaktor for å utvikle kneartrose (El-Tawil et al., 2016; Richmond et al., 2013; Zheng & Chen, 2015). I kohortstudien med over 300 000 norske deltakere fant man at overvekt var direkte forbundet med økt risiko for total kneprotese. Menn

med en kroppsmasseindeks (KMI) over 27 hadde seks ganger så høy risiko for kneprotese sammenliknet med menn med KMI under 23. Kvinner med KMI over 26 hadde 11 ganger så høy risiko for kneprotese som kvinner med KMI under 21 (Apold et al., 2014). Selv om økt vekt åpenbart medfører økt belastning på vektbærende ledd, er det også funnet støtte for at signalstoffer som frigjøres fra fettvev, spesielt adipokiner, kan spille en rolle i utviklingen av artrose hos overvektige gjennom en inflammatorisk virkningsmekanisme (Berenbaum, Eymard & Houard, 2013; Fowler-Brown et al., 2015; Thijssen, van Caam & van der Kraan, 2015).

Fysisk aktivitet

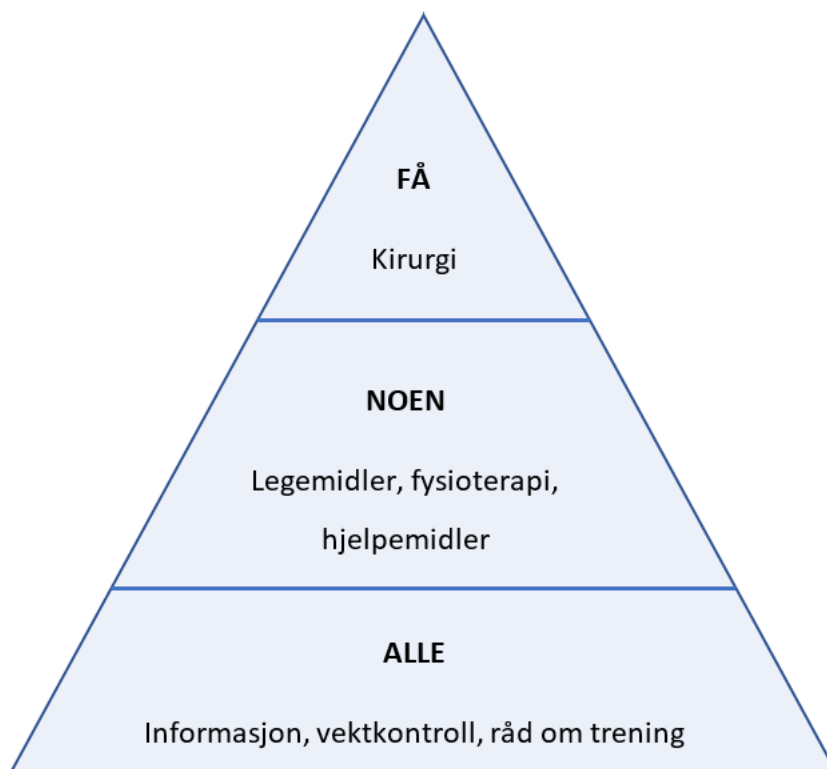
Det finnes flere holdepunkter for at lavt fysisk aktivitetsnivå kan medføre kneartrose, for eksempel er immobilisering vist å gi dårligere kvalitet på brusken hos dyr (Haapala et al., 1999; Hagiwara et al., 2009; Otterness et al., 1998). Det er også funnet atrofi av brusken hos mennesker som avlastet knærne over lengre tid, enten på grunn av ryggmargsskade (Vanwanseele, Eckstein, Knecht, Spaepen & Stussi, 2003) eller på grunn av brudd (Hinterwimmer et al., 2004). For mye belastning har også vist å produsere skade og katabole prosesser i prøver av bruske på laboratorier (Chen, Burton-Wurster, Lust, Bank & Tekoppele, 1999; Kurz et al., 2001; Morel & Quinn, 2004), men det er uklart om dette kan overføres til levende mennesker (Sun, 2010). Selv om grad av mekanisk belastning kan påvirke bruske, er sammenhengen mellom fysisk aktivitet og utvikling av kneartrose likevel diskutert (Øiestad, Quinn, et al., 2015). En systematisk oversikt konkluderte med at selv om det finnes studier for og imot, kunne man ikke si noe sikkert om mengde løping var en risikofaktor for utvikling av artrose (Timmins, Leech, Batt & Edwards, 2017). Det ble heller ikke påvist noen sammenheng mellom gangmengde og strukturelle endringer i brusken hos personer med kneartrose (Øiestad, Quinn, et al., 2015). I kohorten som inkluderte over 300 000 nordmenn ble det heller ikke funnet noen korrelasjon mellom grad av fysisk aktivitet på fritiden og risiko for kneartrose (Apold et al., 2014).

Genetiske faktorer

Genetiske studier har vist at artrose har en betydelig arvelig komponent, og basert på tvillingstudier er det vist at så mye som mellom 40% og 60% av forekomsten av hoft- og kneartrose kan forklares genetisk (Valdes & Spector, 2011). Kartlegging av gener er et stort felt, og denne oppgaven nøyer seg med å poengtere at genetiske forhold er av betydning.

2.1.5. Behandling av kneartrose

Det finnes i dag ingen behandling som kan reversere leddforandringene ved knesartrose (D. J. Hunter & Hellio Le Graverand-Gastineau, 2008). Konservativ behandling har derfor som mål å redusere smerte, bevare eller bedre funksjon og bremse utviklingen av sykdommen (Bhatia, Bejarano & Novo, 2013). Tradisjonelt deles behandling inn i tre deler: kirurgisk, farmakologisk og ikke- farmakologisk (Fernandes et al., 2013). Det er også utviklet en behandlingspyramide for å illustrere i hvilken rekkefølge ulike tiltak bør komme, og hvor mange som bør tilbys de forskjellige behandlingsformene (Lohmander & Roos, 2007), se Figur 1.



Figur 1. Behandlingspyramiden ved kneartrose. Modifisert etter Lohmander og Roos (2007) og Slatkowsky-Christensen og Grotle (2008).

Det nederste trinnet er behandling som bør gis til alle med artrose, og inkluderer informasjon, vektkontroll og treningsråd. Det neste trinnet bør tilbys noen pasienter, og er tiltak som fysioterapi, legemidler og hjelpemidler. De vanligste legemidlene er paracetamol, ikke-

steroide antiinflammatoriske midler (NSAIDS) og en del sjeldnere er bruk av injeksjoner som for eksempel kortison eller hyaluronsyre (Flugsrud et al., 2010). Hjelpemidler kan inkludere ortoser, skinner eller ganghjelpemidler for å avlaste affiserte ledd. Det øverste trinnet i pyramiden er kirurgisk behandling, og bør kun tilbys noen få pasienter. Kirurgi kan være i form av leddbevarende behandling hvor de vanligste metodene er aksekorrigerende osteotomi og artroskopi (Flugsrud et al., 2010), selv om sistnevnte ikke lenger er anbefalt ved artrose (Fibel, Hillstrom & Halpern, 2015). Innsetting av totalprotese i kneleddet er aktuelt for pasienter som ikke har godt nok resultat av behandling lenger ned i pyramiden, og er det tiltaket med klart størst effekt mot smerte ved artrose (W. Zhang et al., 2008).

2.1.6. Trening som behandling ved kneartrose

Det er nå bred enighet om at trening bør være kjernetiltaket innen ikke- farmakologisk behandling av kneartrose (Fernandes et al., 2013; Fransen et al., 2015; W. Zhang et al., 2008; Øiestad et al., 2013). Selv om effekten av trening på smerte er liten til moderat, er den omtrent like stor som den smertedempende effekten av NSAIDS (Fransen et al., 2015). Hvilken type trening som utføres ser overraskende nok ut til å være lite viktig. De fleste retningslinjer anbefaler styrketrening og aerob trening, men systematiske oversikter viser liten forskjell i effekt mellom ulike treningsprogram. Juhl, Christensen, Roos, Zhang og Lund (2014) fant at intervensjoner med hovedfokus på styrketrening av quadriceps hadde noe større effekt enn andre intervensjoner, og at studier med hovedfokus på enten styrke eller aerob trening hadde større effekt enn studier som blandet treningsformer. Fernandes et al. (2013) viser til at de ikke fant noen forskjell i effekt mellom styrketrening, aerob trening eller intervensjoner som kombinerer ulike former for trening. Studier som direkte sammenlikner ulike treningsintervensjoner er imidlertid sjeldent utført, og det meste av kunnskapen om hvilke treningsformer som fungerer kommer fra sammenlikning av effektstørrelser på tvers av studier (Fransen et al., 2015).

Å behandle kneartrose med styrketrening er et av de vanligste tiltakene, og springer ut fra kunnskapen om at artrosepasienter har redusert muskelstyrke i quadriceps. Aerob trening er også et vanlig tiltak, og begrunnes med samme resonnement; artrosepasienter har lavere aerob kapasitet enn friske (Fransen et al., 2015). Vi vil senere diskutere kunnskapsgrunnlaget bak påstanden om at artrosepasienter har lav aerob kapasitet. Virkningsmekanismene bak hvorfor ulike former for trening fungerer er imidlertid ikke fullstendig klarlagt, men det antas at en kombinasjon av mange ulike mekanismer er i spill (Beckwée, Vaes, Cnudde, Swinnen & Bautmans, 2013). Noen plausible virkningsmekanismer kan være:

- Nevromuskulære forhold, som for eksempel at bedret proprioepsjon medfører mindre kompresjonskrefter i leddet (Beckwée et al., 2013; Topp, Woolley, Hornyak, Khuder & Kahaleh, 2002).
- Muskulære forhold, som for eksempel at økt styrke i quadriceps og hamstrings påvirker bruskkvalitet (Mikesky et al., 2006), øker stabiliteten i kneleddet (M. H. Huang, Yang, Lee, Chen & Wang, 2005) eller simpelthen at økt muskulær styrke øker muligheten for økt fysisk aktivitet (Røggind et al., 1998).
- Forhold i brusken, som for eksempel høyere innhold av proteoglykaner (Mikesky et al., 2006) og anabol effekt på kondrocytter (M.-H. Huang, Lin, Yang & Lee, 2003).
- Generelle positive helseeffekter som vektnedgang (McGoey, Deitel, Saplys & Kliman, 1990), bedre aerob form (Pelland et al., 2004) eller minsket komorbiditet (Penninx et al., 2001).

2.2. Fysisk aktivitetsnivå

2.2.1. Måling av fysisk aktivitetsnivå

Det finnes flere ulike metoder for å måle fysisk aktivitetsnivå. I hovedsak kan disse deles i to kategorier, objektive og selvrapporterte mål (Anderssen et al., 2009). Objektive mål inkluderer bruk av apparater som registrerer bevegelse, for eksempel akselerometer. Fordelen ved slike mål er at de gir et presist bilde av aktivitetsnivået (Freedson & Miller, 2000). Tradisjonelt er det mer vanlig å undersøke fysisk aktivitetsnivå ved bruk av spørreskjema (Anderssen et al., 2009), slik som i denne studien. Vi vil derfor gå nærmere inn på ulike spørreskjema som er vanlige å benytte for å måle fysisk aktivitetsnivå.

Det finnes over 85 ulike spørreskjema som er utviklet for å måle fysisk aktivitetsnivå (van Poppel, Chinapaw, Mokkink, van Mechelen & Terwee, 2010), og minst 11 som er validert for personer med kneartrose (Terwee, Bouwmeester, van Elsland, de Vet & Dekker, 2011). Bruken av spørreskjema for å undersøke aktivitetsnivå har flere fordeler: Man kan undersøke et stort antall personer med forholdsvis liten kostnad, og siden man spør retrospektivt vil ikke personene endre sine aktivitetsvaner fordi de blir observert (Anderssen et al., 2009). Denne måten å undersøke aktivitetsnivå på har også flere svakheter, blant annet må personene huske

tilbake i tid, noe som kan gi upresise svar. Spesielt overrapporteres arbeidsrelatert aktivitet, og tid brukt i stillesittende underrapporteres (Schaller, Rudolf, Dejonghe, Grieben & Froboese, 2016). Dårlig trente personer har også en tendens til å vurdere intensiteten av en aktivitet som høyere enn personer i god form (Aadahl, Kjær & Jørgensen, 2007), og som høyere enn den faktisk er (Duncan, Sydeman, Perri, Limacher & Martin, 2001). På grunn av dette er spørreskjema om fysisk aktivitetsnivå kjent for å overrapportere nivået av fysisk aktivitet (Anderssen et al., 2009; Schaller et al., 2016).

Det store mangfoldet av spørreskjema byr på utfordringer når resultater fra ulike undersøkelser skal sammenliknes. Mange spørreskjema er også utviklet for spesifikke pasientpopulasjoner, uten at et enkelt skjema utmerker seg med spesielt gode måleegenskaper. Dette gjelder også for skjemaer brukt for å måle aktivitetsnivået hos personer med kneartrose (Terwee et al., 2011). For å bøte på dette er det forsøkt å danne et spørreskjema som skulle danne en internasjonal standard, International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Craig et al., 2003). Dette er i dag også det mest brukte, men fortsatt brukes og utvikles det andre varianter (van Poppel et al., 2010). Studier som har undersøkt måleegenskapene ved IPAQ vurderer reliabiliteten som god (Craig et al., 2003; van Poppel et al., 2010), men validiteten blir sterkt kritisert både generelt og ved bruk på kneartrose (Lee, Macfarlane, Lam & Stewart, 2011; Terwee et al., 2011). Disse undersøkelsene er gjort på kortformen av skjemaet, som består av 7 spørsmål.

Også i Norge har man utviklet egne spørreskjema, for eksempel bruker den mest omfattende helseundersøkelsen i Norge, Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT), et egenutviklet spørreskjema (Kurtze, Rangul, Hustvedt & Flanders, 2008). Dette føyer seg inn i rekken av skjemaer hvor utviklerne viser til akseptable måleegenskaper, men som senere blir kritisert av andre (van Poppel et al., 2010). Skjemaet består totalt av 5 spørsmål. En mer detaljert presentasjon av dette spørreskjemaet vises i metodekapittelet.

Et annet spørreskjema validert for knepasienter er Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) (Washburn, Smith, Jette & Janney, 1993). Skjemaet viser gode måleegenskaper når validert for eldre personer med knesmerte (Martin et al., 1999), men det har ikke lyktes å finne vurderinger av måleegenskapene for en yngre gruppe. Dette skjemaet består av totalt 23 spørsmål, fordelt på 10 underkategorier (Washburn et al., 1993).

Valg av spørreskjema for å vurdere fysisk aktivitetsnivå hos personer med kneartrose ser altså ut til å være en krevende oppgave, siden få skjemaer validert for voksne viser overlegne måleegenskaper.

2.2.2. Fysisk aktivitetsnivå hos personer med kneartrose sammenliknet med friske

Til tross for at daglig fysisk aktivitet og trening er anbefalt for personer med kneartrose, viser flere studier at personer med kneartrose er mindre fysisk aktive enn friske (Dunlop et al., 2011; Fukutani et al., 2016; Herbolsheimer et al., 2016; Kahn & Schwarzkopf, 2016; Liu et al., 2015; Wallis et al., 2013). Basert på målinger av aktivitetsnivå med akselerometer finner disse studiene at mellom 7.7 % og 13.0 % av personer med kneartrose oppfylte anbefalt mengde fysisk aktivitet; 150 minutter moderat fysisk aktivitet i uken, delt opp i minst 10 minutter lange bolker. Ved moderat fysisk aktivitet menes aktivitet som medfører raskere pust enn vanlig (Hansen et al., 2015). I Norge er oppfyller ca. 32% av normalbefolkningen anbefalingene om fysisk aktivitet, basert på målinger med akselerometer (Hansen et al., 2015). Basert på egenrapportering av fysisk aktivitetsnivå fant ett studie med over 2500 deltakere fra seks europeiske land, deriblant Sverige, at 34.9 % av personer med kneartrose fulgte anbefalinger om daglig fysisk aktivitet, mot 40.1% av personer uten kneartrose (Herbolsheimer et al., 2016). Den store forskjellen mellom egenrapportert og objektivt målt aktivitetsnivå skyldes blant annet at den nevnte overrapporteringen ved bruk av spørreskjema (Conway, Seale, Jacobs, Irwin & Ainsworth, 2002; Irwin, Ainsworth & Conway, 2001; Shephard, 2003).

Det finnes for øvrig få studier som sammenlikner aktivitetsnivået til friske og personer med kneartrose med samme målemetode. Wallis, Webster, Levinger og Taylor (2013) fant i sin metaanalyse at selv om bare ca. 13% av personer med kneartrose oppfyller anbefalinger om fysisk aktivitet, var personer med kneartrose 75% så aktive som friske, om man brukte samme målemetode og sammenliknet gruppene direkte. Personer med kneartrose har altså et lavere aktivitetsnivå enn friske, men det er også et mindretall av friske som møter anbefalinger om fysisk aktivitet.

Selv om de er færre i antall, viser studier som har gjort direkte sammenlikninger av aktivitetsnivået hos personer med kneartrose og friske den samme trenden. Personer med kneartrose gikk færre steg (Holsgaard-Larsen & Roos, 2012; Winter et al., 2010), var oftere i ro (Verlaan et al., 2015) og mindre i bevegelse (I. B. de Groot et al., 2008) enn friske. Disse studiene er alle gjort med objektive målinger av fysisk aktivitetsnivå.

2.2.3. Årsaker til lavere fysisk aktivitetsnivå hos personer med kneartrose

Hos personer med kneartrose er det vist at smerte kan være et hinder for å bedrive aktivitet på moderat til høy intensitet (Gyurcsik et al., 2009; Kang, Ferrans, Kim, Kim & Lee, 2007). Samtidig finnes det studier som viser at smerte ikke begrenser intensiteten hos disse pasientene eller er årsak til det lave aktivitetsnivået (Daniel K. White et al., 2013). Det er også gjort studier som viser at personer som fikk kneprotese ikke økte sitt fysiske aktivitetsnivå etter operasjonen (I. B. de Groot, H. J. Bussmann, H. J. Stam & J. A. Verhaar, 2008; Vissers et al., 2013). Det er altså noe uklart i hvilken grad smerte påvirker både aktivitetsnivå og intensiteten på aktiviteten hos disse pasientene. Wallis et al. (2013) mener at faktorer som ikke er direkte knyttet til kneartrose, for eksempel kjønn, alder, vekt og psykososiale faktorer, kan være vel så viktige for aktivitetsnivået som smerte.

2.3. Fysisk form

I denne studien er begrepet fysisk form brukt som synonym for begrepet aerob kapasitet. Aerob kapasitet gjenspeiler en persons evne til å transportere og benytte seg av oksygen i blodet (Ross et al., 2016), og bestemmer i stor grad en persons aerobe utholdenhet (Fletcher et al., 2001). Det mest presise målet på aerob kapasitet anses for å være maksimalt oksygenopptak (Aspenes et al., 2011; Fletcher et al., 2001).

2.3.1. Maksimalt oksygenopptak

VO_{2max} beskriver det maksimale volumet av oksygen som forbrukes under fysisk anstrengelse (Fletcher et al., 2001). Ved fysisk anstrengelse øker cellenes oksygenforbruk i takt med intensiteten, helt til man når et intensitetsnivå hvor cellenes behov for oksygen overskrider det sirkulasjonssystemet klarer å levere. Ved dette punktet flater oksygenopptaket ut til tross for økende intensitet, og man vil nå VO_{2max} . VO_{2max} måles i liter per minutt (l/min) eller milliliter oksygen per kilo kroppsvekt per minutt (ml/kg/min) (Fletcher et al., 2001). Gjennom å oppgi tallet relativt til kroppsvekt sikrer man at oksygenopptaket kan sammenliknes med personer av ulik kroppsvekt. Dette er viktig, siden et tyngre individ vil kunne oppnå et større oksygenopptak i antall ml kun på grunn av større kroppsvekt og dermed mer muskelmasse som kan oppta oksygen (Balady et al., 2010). Hos overvektige personer må imidlertid dette utsagnet modereres. Siden fettvev bidrar ubetydelig til opptaket av oksygen kan overvektige få en kunstig lav VO_{2max} når den relateres til kroppsvekt. Et alternativ ved testing av overvektige personer kan være å relatere VO_{2max} til fettfri masse, men dette krever mer

avanserte målinger (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003).

For å beregne VO_{2max} er det mest vanlig å benytte seg av Ficks ligning (Cuschieri et al., 2005):

$$VO_{2max} = Q \times (CaO_2 - CVO_2)$$

Her er Q hjertets minuttvolum, CaO_2 arterielt oksygeninnhold, og CVO_2 venøst oksygeninnhold. Det er allment akseptert at det er hjertets minuttvolum (maksimal hjertefrekvens ganger maksimalt slagvolum) som er den mest avgjørende faktoren for VO_{2max} hos friske (Hassel et al., 2015). Kvinner har grunnet mindre muskelmasse, mindre blodvolum og mindre slagvolum, som regel lavere VO_{2max} enn menn. VO_{2max} synker med økende alder, og man finner som hovedregel de høyeste verdiene hos personer mellom 15 og 30 år. Nedgangen i VO_{2max} er ca. 8-10% per ti års økning i alder (Fletcher et al., 2001). Det antas at den aldersrelaterte nedgangen i VO_{2max} skyldes økende inaktivitet vel så mye som alderen i seg selv (Anderssen et al., 2010).

2.3.2. Måling av maksimalt oksygenopptak

For å måle VO_{2max} nøyaktig måler man konsentrasjonen av oksygen og karbondioksid i luften som pustes ut av forsøkspersonen, mens personen arbeider opp mot sitt maksimale. Når oksygenforbruket flater ut til tross for økning i intensitet finner man personens maksimale oksygenopptak (Fletcher et al., 2001). Det settes vanligvis også kriterier om grad av vurdert utmattelse og respiratorisk utvekslingskvotient (forholdet mellom O_2 og CO_2 i ett pust) for å vurdere testen som maksimal. Tredemølle og ergometersykkel er to vanlige metoder for å teste VO_{2max} , hvor sykkel har fordelen at personer med begrensninger i gangfunksjon lettere kan testes (Beltz et al., 2016). Det er imidlertid viktig å være klar over at VO_{2max} ved sykkeltest kan gi lavere testresultat enn ved test på tredemølle. Dette skyldes at man ved sykling benytter en mindre del av muskelmassen enn ved løping. Siden det er musklene som tar opp oksygen, vil bruk av flere muskler bety høyere opptak. Det er også kjent at sykling produserer mer melkesyre enn løping, siden arbeidet fordeles på mindre muskelmasse. Stivhet i muskulaturen kan derfor begrense innsatsen før det maksimale oksygenopptaket blir nådd (Muscat et al., 2015). Hvor mye lavere oksygenopptak testing på ergometersykkel kan gi i forhold til tredemølle varierer mellom 5% og 20% avhengig av studie (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003; Fletcher et al., 2001; Muscat et al., 2015; Jonathan Myers et al., 1991).

2.3.3. Normative verdier for VO_{2max}

Flere forfattere har publisert normative verdier for VO_{2max} fra ulike land (Astrand, 1960; Fletcher et al., 2001; Rapp, Scharhag, Wagenpfeil & Scholl, 2018; Talbot, Metter & Fleg, 2000). Vi vil her vise verdier hentet fra norske studier. To slike studier av nyere dato er KAN2 studien av Anderssen et al. (2010) og HUNT fitness studien av Aspenes et al. (2011). Verdiene fra disse er presentert i Tabell 1. Som man ser er det en viss forskjell i verdiene de ulike studiene oppgir, noe som blant annet kan skyldes at deltakerne i HUNT fitness var mer fysisk aktive enn deltakerne i KAN2. Dette vil diskuteres nærmere i metodekapittelet hvor det også gis en mer detaljert beskrivelse av de to studiene.

Tabell 1. Normative verdier for VO_{2max} hos norske menn og kvinner, oppgitt i gjennomsnitt og standardavvik (SD). Hentet fra KAN2 og HUNT fitness undersøkelsen.

	VO_{2max} (ml/kg/min)	
	KAN2*	HUNT fitness
Menn		
20-29 år	49.0 (9.0)	54.0 (8.7)
30-39 år	46.0 (8.0)	48.8 (7.7)
40-49 år	43.0 (9.0)	46.7 (7.9)
50-59 år	36.0 (7.0)	42.1 (7.6)
60-69 år	32.0 (6.0)	38.5 (7.0)
≥ 70 år	30.0 (4.0)	34.1 (7.0)
Kvinner		
20-29 år	40.0 (7.0)	42.9 (7.6)
30-39 år	37.0 (8.0)	39.8 (6.8)
40-49 år	33.0 (6.0)	37.9 (7.0)
50-59 år	30.0 (5.0)	33.7 (5.7)
60-69 år	29.0 (6.0)	30.6 (5.1)
≥ 70 år	24.0 (4.0)	26.5 (4.7)

*: Tallene fra KAN2 er hentet fra grafikk, og derfor rundet til nærmeste hele tall.

VO_{2max} : Maksimalt oksygenopptak

ml/kg/min: Milliliter per kilogram per minutt

KAN2: Studien «Fysisk form blant voksne og eldre i Norge - Resultater fra en kartlegging i 2009-2010» av Anderssen et al. (2010)

HUNT fitness: Studien «Peak Oxygen Uptake and Cardiovascular Risk Factors in 4631 Healthy Women and Men» av Aspenes et al. (2011)

2.3.4. Fysisk form hos personer med kneartrose

Selv om det fysiske aktivitetsnivået hos personer med kneartrose er relativt godt studert, er det i mindre grad undersøkt hvordan deres fysiske form er med objektive mål. Et mye brukt mål er imidlertid 6 minutters gangtest (Escalante, Garcia-Hermoso & Saavedra, 2011; Larose et al., 2013), som også anbefales av Osteoarthritis Research Society International (OARSI) (Dobson et al., 2013). En systematisk oversikt som brukte 6 minutters gangtest som primært utfallsmål (Escalante et al., 2011) viste at gangdistanse på 6 minutters gangtest hos personer med kneartrose varierte mellom 319,7m (116) hos personer over 60 år (Hughes et al., 2006) og 541,8m (114,2) hos personer over 55 år (An et al., 2008). Selv om 6 minutters gangtest er en vanlig test for å vurdere fysisk form hos artrosepasienter (Escalante et al., 2011; Larose et al., 2013), er det vanskelig å finne studier som sammenlikner friske og syke. Ett studie viste imidlertid at personer med kneartrose i gjennomsnitt gikk 31% ($\pm 16.1\%$) kortere på 6 minutters gangtest enn friske (Bade et al., 2010).

Få studier har undersøkt formen til personer med kneartrose ved bruk av VO_{2max} . Ved hjelp av ikke-systematisk søk har det lyktes å finne seks studier som måler maksimalt oksygenopptak hos personer med kneartrose (Ettinger et al., 1997; Larose et al., 2013; Mangione et al., 1999; Philbin et al., 1995; Ries et al., 1995; Sutbeyaz et al., 2007). Ett av disse er kun tilgjengelig som abstract (Ries et al., 1995). Studier som inkluderte revmatiske diagnoser ble ikke inkludert.

Disse studiene oppgir alle VO_{2peak} som mål på oksygenopptak, ikke VO_{2max} . VO_{2peak} beskriver det høyeste målte oksygenopptaket under en test, uten krav om at oksygenopptaket må nå et platå (Day, Rossiter, Coats, Skasick & Whipp, 2003). Selv om enkelte mener det er minimale problemer med å måle VO_{2peak} i stedet for VO_{2max} (Day et al., 2003), peker andre på at personer som ikke er vant til å trene, pasientpopulasjoner eller personer som er lite motiverte, vil kunne få et lavere oksygenopptak da de ikke presser seg til utmattelse (Poole & Jones, 2017). Det sistnevnte argumentet kommer til syne i to av studiene som har målt VO_{2peak} hos artrosepasienter. Sutbeyaz et al. (2007) oppgir at de utførte en test for VO_{2max} , men at kun fire av 28 forsøkspersoner oppnådde en sann maksverdi. I studien til Larose et al. (2013) oppgir også forfatterne at det var mange som måtte avbryte testingen på grunn av smerte.

De nevnte studiene har stor variasjon i oppgitt oksygenopptak. Fra så lavt som 11.3 (2.3) ml/kg/min hos personer med alvorlig artrose (Philbin et al., 1995) til 29.1 (7.2) ml/kg/min hos personer med mild til moderat artrose (Larose et al., 2013). Noe av variasjonen kan forklares

av ulik sykdomsgrad i utvalget og ulike metoder for testing. Faktorer som vi vet påvirker oksygenopptaket som kjønn, alder og vekt kan også bidra til den store variasjonen mellom studiene. Det er vanskelig å anta hvor mye av variasjonen som skyldes alder og kjønn, siden ingen av studiene presenterer dataene etter aldersgrupper, og kun ett deler materialet etter kjønn (Larose et al., 2013). Det henvises til Tabell 2 for en mer utfyllende oversikt over resultater og egenskaper fra de enkelte studiene. Tre av studiene er tverrsnittstudier som direkte sammenlikner oksygenopptak mellom personer med og uten kneartrose (Philbin et al., 1995; Ries et al., 1995; Sutbeyaz et al., 2007). Disse konkluderer alle med at personer med kneartrose har lavere oksygenopptak enn friske.

Basert på tilgjengelig litteratur ser det altså ut til at personer med kneartrose har lavere oksygenopptak enn friske. Det bør nevnes at dette er basert på en begrenset mengde studier hvor utvalget er beskjedent i størrelse og stort sett består av eldre eller overvektige.

Tabell 2. Egenskaper ved studier som har målt oksygenopptak hos personer med kneartrose. Verdier i gjennomsnitt (SD) hvis ikke annet er oppgitt.

Studie	Design/ hensikt	Utvalg	Sykdomsgrad	Test	VO _{2peak}
Ettinger et al., 1997	RCT: aerob trening, styrketrening, undervisning	N= 149 Alder: 69 (6.0) Trente maks 1g i uken Andel med KMI > 30: 58%	Mild, moderat, alvorlig.	Tredemølle	17.5 ± 0.2
Larose et al., 2013	RCT: gange med/ uten oppfølging (Her kun vist data for gruppen med høyest VO _{2peak})	N= 115 Alder: 60.3 (6.6) Trente maks 2g i uken KMI: 29.9 (6.6)	Mild til moderat	Tredemølle	29.1 (7.2)
Mangione et al., 1999	RCT: Sykling med høy/lav intensitet	N= 39, 67% kvinner Alder: 71.1 (6.9) Ikke oppgitt akt nivå. KMI: 29.4 (5.1)	Mild, moderat og alvorlig	Tredemølle	20.3 (4.0)
Philbin et al., 1995	Tverrsnittstudie med kontrollgruppe. Hensikt å måle fysisk form hos personer med kneartrose	N=18, 72% kvinner Alder: 68.4 (4.6) Ikke oppgitt akt. nivå. Vekt: 89.8 (17.6)	Alvorlig	Sykkel eller armsykkel	Kneartrose: 12.8 (3.7) Kontroll: 17.6 (5.2)

Ries et al., 1995 *	Tverrsnittstudie med kontrollgruppe. Hensikt å måle fysisk form hos personer med kneartrose	N= 16 (gruppe 1) N=17 (gruppe 2) Ingen info om alder eller vekt.	Alvorlig (gruppe 1) og mild/ moderat (gruppe 2)	Sykkel	Gruppe 1: 13.9 (3.3) Gruppe 2: 16.2 (4.1) Kontroll: 21.5 (3.9)
Sutbeyaz et al., 2007	Tverrsnittstudie med kontrollgruppe. Hensikt å se om kneartrose reduserer fysisk form hos overvektige	N= 28, 57% kvinner Alder: 44.0 (10.3) Trente mindre enn 20min pr uke. KMI: 33.3 (3.7)	Lett til alvorlig artrose.	Armsykkel	Kneartrose: 11.3 (2.3) Kontroll: 17.3 (2.5)

VO_{2peak}: Høyeste registrerte oksygenopptak under test, angitt i ml/kg/min.

RCT: Randomisert klinisk forsøk

KMI: Kroppsmasseindeks

±: Standardfeil

**: Kun abstract tilgjengelig*

2.3.5. VO_{2max} som mål på komorbiditet

Personer med kneartrose har høyere forekomst av hjerte-karsykdom enn normalbefolkningen (Haoran et al., 2016). Noe av årsaken til dette kan være at flere av risikofaktorene er de samme for begge tilstander, for eksempel overvekt og redusert fysisk aktivitetsnivå (Haoran et al., 2016). Arteriosklerose, som er et av de patofysiologiske kjennetegnene ved hjerte-karsykdom, kan medføre nedsatt blodforsyning til både hjerte og beinvev. Dette kan være en faktor som bidrar til skleroseringen av beinvev som man ser ved kneartrose (Haoran et al., 2016). Utholdenhetstrening kan begrense utviklingen av arteriosklerose (Palmefors, DuttaRoy, Rundqvist & Borjesson, 2014).

Sammenhengen mellom VO_{2max} og hjerte-karsykdom er godt etablert (Keteyian et al., 2008; Laukkanen, Kurl, Salonen, Rauramaa & Salonen, 2004; J. Myers et al., 2002). Maksimalt oksygenopptak er vist å være en bedre prediktor for utvikling av hjerte-karsykdom enn mer brukte kliniske mål som kolesterolnivå og blodtrykksmåling (Ross et al., 2016). VO_{2max} bestemmes av hvor mye oksygen som kan transporteres og benyttes, og spesielt begrensninger i evnen til transport vil påvirke VO_{2max} . Sykdom i hjerte og blodårer vil kunne medføre en betydelig begrensning i denne evnen (Ross et al., 2016).

Hva kan så klassifiseres som et bra oksygenopptak? Over er det presentert hva som kan anses som et normalt oksygenopptak etter kjønn og alder. At man har et normalt oksygenopptak for alderen trenger imidlertid ikke bety at man har et bra oksygenopptak. Litteraturen viser at absolutt VO_{2peak} er en viktigere prediktor for hjerte-karsykdom enn VO_{2peak} relatert til alders- og kjønnsnormalen (Aspenes et al., 2011; Ross et al., 2016). Flere studier har delt opp oksygenopptak i lavt, middels og høyt etter hvor stor risiko for sykdom og død det innebærer å befinne seg i de forskjellige gruppene. Myers et al. (2002) viste overlevelse basert på lav (<17.5ml/kg/min), middels (17.5-28 ml/kg/min) og høy (>28ml/kg/min) VO_{2peak} . Å bevege seg fra den dårligste gruppen til den neste gir den største reduksjonen av risiko, mer enn halvparten av reduksjonen i risiko finnes mellom den dårligste og nest dårligst trente gruppen. Dette gjelder både i reduksjon av risiko for død som følge av hjerte-karsykdom, og for total dødelighet (Ross et al., 2016).

Det er også viet mye arbeid til å beskrive hvordan en lineær økning i oksygenopptak påvirker risiko for komorbiditet. Hvor mye oksygenopptaket må øke for å beskytte mot sykdom, varierer mellom sykdomsgrupper og studier. For eksempel fant Keteyian et al. (2008) at hjertepasienter reduserte sin risiko for dødelighet med ca. 15% for hver eneste ml/kg/min

økning i VO_{2peak} , mens Myers et al. (2002) viste at overlevelsen økte med 12% for hver 3.5ml/kg/min økning i VO_{2peak} hos samme pasientgruppe. I en metaanalyse anslås det at å øke VO_{2peak} med 3.5-7 ml/kg/min kan redusere risikoen for hjerte-karsykdom med 10-30% (Ross et al., 2016). Også hos friske, relativt godt trente ser vi at økt oksygenopptak gir potensielle helsefordeler. Aspenes et al. (2011) fant at for hver 5 ml/kg/min lavere oksygenopptak økte risikoen for opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer med 56%. Forfatterne oppgir også at kvinner med VO_{2max} under 35.1 ml/kg/min og menn med VO_{2max} under 44.2 ml/kg/min hadde 5 og 8 ganger høyere risiko for opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer.

Oksygenopptak ser ut til å predikere ikke bare hjertesykdom, men et lavt oksygenopptak øker også sjansen for å få andre lidelser, blant annet metabolsk syndrom. Metabolsk syndrom er en samlebetegnelse for samtidig tilstedeværelse av overvekt, insulinresistens, nedsatt glukosetoleranse, forhøyet kolesterol og økt blodtrykk (Alberti & Zimmet, 1998). Lakka et al. (2003) fant at menn hadde nesten syv ganger større risiko for å ha metabolsk syndrom dersom de hadde en VO_{2peak} under 29.1 ml/kg/min, sammenliknet med de som hadde VO_{2peak} over 35.5 ml/kg/min.

VO_{2max} kan dermed gi et godt bilde av risikoen for komorbiditeter som hjerte-karsykdom, metabolsk syndrom og risiko for generell dødelighet.

3. Metode

3.1. Design

Denne studien er en understudie av en randomisert klinisk studie. Oppgaven bruker data fra inkluderingstidspunktet, før deltakerne ble randomisert til intervensjons- eller kontrollgrupper, og er således en tverrsnittstudie.

3.2. Tilknytning

Denne oppgaven benytter data innsamlet i studien «Kneleddsartrose og trening» (Øiestad et al., 2013). Dette er en randomisert klinisk studie med hensikt å undersøke effekten av aerob trening på sykkel og styrketrening opp mot vanlig praksis, på knerelatert livskvalitet og knesmerte hos personer med mild til moderat kneartrose. Studien randomiserer deltakerne inn i en av tre grupper: Sykling på moderat intensitet med mål om å øke bruskmetsabolismen (knehelse), strukturert styrketrening, og kontrollgruppe. Prosjektet startet opp i 2013 og rekruttering av deltakere pågår fortsatt. Så langt er rundt 156 av 207 personer inkludert. Data om deltakerne innhentes ved inklusjonstidspunktet, etter intervensjonen er gjennomført (etter 14 uker), etter 1 år og etter 2 år. Mer informasjon om studien «Kneleddsartrose og trening» finnes i studieprotokollen utgitt av Øiestad et al. (2013).

3.3. Deltakere

Deltakerne til studien «Kneleddsartrose og trening» ble rekruttert fra fysikalske institutter og fastleger i Oslo og Akershus, Akershus universitetssykehus (Ahus), Lovisenberg Diakonale sykehus og Ullevål universitetssykehus (OUS). Personer mellom 35 og 70 år med artrose grad 2 eller 3 på Kellgren & Lawrence skala ble invitert til å delta i studien. Deltakerne måtte også ha symptomatisk artrose, definert ved smerter de fleste dager den siste måneden i tillegg til røntgenfunn. Eksklusjonskriteriene var artrose grad 4 på Kellgren & Lawrence skala, andre alvorlige muskel- skjelettplager i underekstremiteter eller rygg, kjent psykisk lidelse, leddprotese i noen av leddene i underekstremitetene, alvorlig hjertesykdom eller kreft, KMI over 35, planlagt operasjon i hvilket som helst ledd, operert hofte, kne eller ankel siste år, mental sykdom, rusmisbruk, eller manglende evne til å forstå norsk. Deltakerne ble også ekskludert dersom de bedrev systematisk treningsaktivitet mer enn to ganger pr. uke. Aktivitet som å sykle eller gå til jobb ble ikke vurdert som systematisk treningsaktivitet.

Av de ca. 140 deltakerne som var inkludert i «Kneleddsartrose og trening» i starten av desember 2017, ble det sendt ut forespørsel til de første 101 om deltakelse i denne studien. De

ble forespurt per post om å underskrive og returnere et informert samtykke (Vedlegg 2) hvis de godtok at opplysninger fra inklusjonstidspunktet kunne brukes i denne studien. Deltakere som ikke returnerte svarkonvoluttene innen 4 uker ble kontaktet via telefon eller tekstmelding for purring av svar eller oppdatering av adresse da det viste seg at flere hadde flyttet.

3.4. Utfallsmål

Alle tester ble utført ved Norsk Idrettsmedisinsk institutt (NIMI), avdeling Ullevål i Oslo. Deltakerne varmet opp på ergometersykel på egenhånd, før de gjennomgikk testing for maksimalt oksygenopptak ledet av idrettsfysiolog Even Jarstad. Deretter ble tester for muskelstyrke i underekstremitetene utført under ledelse av fysioterapeut. Etter fullført testing fikk deltakerne utlevert spørreskjema som de besvarte på stedet.

3.4.1. Primærutfallsmål

VO_{2max}

Maksimalt oksygenopptak ble målt på ergometersykel (Monark 839E, Sverige) ved bruk av toveis munnstykke (Hans Rudolph Instr; USA) koblet til en O_2 og CO_2 -analysator (Sensor Medics, VMax29, Yorba Linda, USA). Analysatoren hadde et miksekammer hvor ekspirert luft sirkulerte noen sekunder før det ble trukket ut en andel O_2 og CO_2 til analysering. O_2 -analysatoren benyttet elektrokjemisk måleteknikk og CO_2 -analysatoren benyttet infrarødt absorpsjonsprinsipp. Ekspirasjonsvolum ble målt ved hjelp av en VMax29 flow sensor med en måleusikkerhet på $\pm 3\%$. Den totale usikkerheten ved måling av VO_2 med dette utstyret er oppgitt å være ± 0.04 l/min ($VO_2 > 1$ l/min), altså 4% (Åstrand, Rodahl, Dahl & Strømme, 2003). Volum ble kalibrert ved hjelp av en tre liter stor pumpe (Hans Rudolph Instr; USA). O_2 og CO_2 ble kalibrert både mot romluft og to påmonterte gassflasker, hvor den ene inneholdt balansert nitrogen (N_2), 16% O_2 og 4% CO_2 , mens den andre flasken inneholdt N_2 og 26% O_2 .

Deltakerne ble først screenet for å utelukke eventuell ustabil hjertesykdom. Hos deltakere over 60 år eller med kjent hjertesykdom ble hjerterytmen overvåket med elektrokardiogram (EKG) under hele testen. Testen besto av 20 minutter individuell oppvarming, fulgt av en såkalt «ramp-protokoll». Dette vil si at belastningen gradvis ble trappet opp slik at deltakeren nådde utmattelse i løpet av 4-6 minutter. Under opptrappingen ble det tilstrebet å holde en frekvens på 90 runder per minutt, og motstanden ble økt med 25 watt hvert 30. sekund frem til total utmattelse. Total utmattelse ble definert som 17-19 på Borgs skala for oppfattet intensitet (Borg, 1970). VO_{2max} ble beregnet ut i fra gjennomsnittet av de to høyeste målingene etter

avflating ble observert. Dersom differansen mellom de to målingene var > 4% ble den høyeste registrerte verdien benyttet som VO_{2max} . Deltakernes VO_{2max} er oppgitt i ml/kg/min.

3.4.2. Sekundære utfallsmål

Knesmerte

Deltakerne besvarte spørsmålet «Hvor store knesmerter har du hatt siste uke» ved hjelp av en numerisk skala fra 0-10. I engelsk litteratur beskrives dette verktøyet som «numeric rating scale» (NRS) (Ferreira-Valente, Pais-Ribeiro & Jensen, 2011), og skalaen utviser god validitet og reliabilitet for flere ulike pasientgrupper (Bryce et al., 2007; Ferreira-Valente et al., 2011; Hawker, Mian, Kendzerska & French, 2011). Det har ikke lyktes å identifisere studier som validerer skalaen spesifikt for personer med kneartrose. Minste kliniske viktige forandring oppgis til 1.5 poeng for denne skalaen (Tubach et al., 2012).

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score

Deltakerne ble bedt om å fylle ut spørreskjemaet Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) (www.koos.nu). Dette er et spørreskjema utviklet for bruk på pasienter med artrose eller kneskade som kan resultere i artrose (E. M. Roos & Lohmander, 2003). KOOS er basert på og inneholder WOMAC, et annet spørreskjema utviklet for bruk på eldre med artrose. KOOS ble utviklet for å også favne yngre og mer aktive personer enn WOMAC (Ewa M. Roos & Toksvig-Larsen, 2003).

Skjemaet inneholder totalt 42 spørsmål fordelt på fem underkategorier: Smerte, symptomer, funksjon i hverdagen, funksjon i sport/ fritid, og knerelatert livskvalitet. Hvert spørsmål har fem svaralternativer fra 0 (ingen plager), til 4 (svært store plager). Det kalkuleres en normativ score fra 100 (ikke plaget) til 0 (ekstreme plager) for hver enkelt kategori (E. M. Roos, Roos, Lohmander, Ekdahl & Beynnon, 1998).

Testen er oversatt til norsk fra svensk og engelsk av henholdsvis nasjonalt register for leddproteser og nasjonalt korsbåndregister, deretter sammenliknet og samlet i en offisiell versjon (Låstad Lygre, 2010).

Reliabilitet og validitet for de ulike underkategoriene av KOOS for personer med kneartrose er vurdert i en systematisk oversikt av Collins et al. (2016). Forfatterne fant her at intern konsistens var god for underkategorien smerte (Cronbachs alfa = 0.84 og intraklasse korrelasjonskoeffisient = 0.9). Begrepsvaliditeten for smerte ble vurdert opp mot underkategorien kroppslig smerte på spørreskjemaet Short Form-36, og vurdert som adekvat

(korrelasjonskoeffisient på 0.54, 75% av hypoteser formulert a priori bekreftet). Collins et al. konkluderer videre med at alle underkategoriene i KOOS er unike nok til å scores og vurderes enkeltvis. Minste kliniske viktige forandring oppgis til 8-10 poeng for hele KOOS spørreskjemaet (E. M. Roos & Lohmander, 2003), og til 16-20 poeng for underkategorien smerte (Mills, Naylor, Eyles, Roos & Hunter, 2016). Kun underkategorien smerte er benyttet i denne studien.

Spørreskjema om fysisk aktivitet

Hyppighet, varighet og opplevd intensitet under fysisk aktivitet ble rapportert med et spørreskjema utviklet for bruk i HUNT. Deltakerne måtte her svare på hvor ofte de bedrev mosjon (frekvens), hvor hardt de mosjonerte (intensitet), og hvor lenge de holdt på hver gang (varighet). Disse spørsmålene hadde fra tre til fem svaralternativer. I tillegg ble deltakerne bedt om å beskrive hvilken form for mosjon de bedrev mest og nest mest av. Dette ble svart på i fritekst. Ved å vekte svarene på spørsmål 1-3 er det mulig å utarbeide en indeks for ukentlig fysisk aktivitet som vist av Kurtze et al. (2008). Indeksen er produktet av frekvens, intensitet og varighet og kan variere mellom 0 som laveste og 15 som høyeste score. Indeksverdien er vanskelig å bruke som mål på fysisk aktivitet, men hensiktsmessig i statistiske analyser. Se Figur 2 for spørreskjemaet og utregning av indeksen.

Mosjon/ fysisk aktivitet

Med mosjon mener vi at du for eksempel går tur, går på ski, svømmer, sykler eller driver trening/idrett på fritiden

1. Hvor ofte driver du mosjon (ta et gjennomsnitt for hele året)

Aldri	(0)
Sjeldnere enn en gang i uken	(0.5)
En gang i uken	(1)
2-3 ganger i uken	(2.5)
Omtrent hver dag	(5)

2. Dersom du driver slik mosjon, så ofte som en eller flere ganger i uka; hvor hardt mosjonerer du? (Ta et gjennomsnitt)

Tar det rolig uten å bli andpusten eller svett	(1)
Tar det så hardt at jeg blir andpusten og svett	(2)
Tar meg nesten helt ut	(3)

3. Hvor lenge holder du på hver gang (Ta et gjennomsnitt)

Mindre enn 15 minutter	(0.10)
15-29 minutter	(0.38)
30 minutter-1 time	(0.75)
Mer enn 1 time	(1.00)

4. Hvilken form for mosjon/trening gjør du mest av?

5. Hvilken form for mosjon/trening gjør du nest mest av?

Tallene i parentes viser vekten av hvert enkelt svar når det skal regnes ut en samlet indeks. Indeksen er produktet av de tre svarene.

Figur 2. Spørreskjema om fysisk aktivitet, utviklet for bruk i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT 1).

Test-retest reliabilitet for dette spørreskjemaet er undersøkt av Kurtze et al. (2008) og vurdert som høy, med en vektet kappa mellom 0.69 til 0.82. Validiteten av spørreskjemaet ble vurdert av de samme forfatterne opp mot VO_{2max} , målinger av aktivitetsnivå med aktiograf og et annet spørreskjemaet om fysisk aktivitet, IPAQ.

Kriterievaliditet ble vurdert ved grad av korrelasjon mellom HUNT- spørreskjemaet og VO_{2max} . Denne var høyest når man brukte totalindeksen for hele spørreskjemaet, da med en Spearmans rho på 0.48. For de enkelte spørsmålene hver for seg varierte Spearmans rho mellom 0.43 til 0.31. Kriterievaliditet ble også vurdert ut fra korrelasjon mellom HUNT-

spørreskjemaet og aktivitetsmålinger, her med høyest korrelasjon for totalindeksen for de mest aktive i utvalget (Spearman's rho = 0.39).

Begrepsvaliditet ble undersøkt ved grad av korrelasjon mellom resultater fra HUNT-spørreskjemaet og IPAQ, her fant forfatterne en Spearman's rho på 0.55 for de med høyt aktivitetsnivå, og 0.3 for de med moderat. Dette er verdier for indeksen, da denne gav den høyeste korrelasjonen.

På tross av lavere korrelasjonskoeffisienter enn anbefalt ved vurdering av validitet (Terwee et al., 2007) konkluderer forfatterne med at spørreskjemaet har akseptabel validitet for personer med høyt aktivitetsnivå.

Bakgrunnsvariabler

Deltakernes høyde og vekt ble målt samme dag som de utførte testen for maksimalt oksygenopptak, og deres KMI ble beregnet ut i fra formelen kg/m^2 , hvor m er høyde i meter. Deltakerne ble kategorisert som undervektige ved $\text{KMI} < 18.5$, normalvektige ved KMI mellom 18.5 - 24.9, overvektige ved KMI mellom 25.0 – 29.9 og som fete ved $\text{KMI} < 30.0$, i samsvar med verdens helseorganisasjon sin klassifisering (WHO, 2000).

Deltakernes utdanningsnivå ble gruppert inn i fire kategorier etter antall år fullført utdanning. Første kategori tilsvarende 0-9 års utdanning til og med grunnskolenivå. Andre kategori tilsvarende fullført videregående utdanning, tredje kategori 1- 4 års utdanning ved høyskole eller universitet, og fjerde kategori tilsvarende mer enn 4 års utdanning ved høyskole eller universitet.

Deltakerne besvarte også spørsmålet «Har du kjent hjertesykdom» med ja eller nei.

3.5. Normative verdier for $\text{VO}_{2\text{max}}$

De normative verdiene for $\text{VO}_{2\text{max}}$ benyttet i analysene er hentet fra to norske studier.

Aspenes et al. (2011) presenterer verdier basert på tredemølltesting av 4631 friske menn og kvinner inndelt i aldersgrupper (tiår) fra 20 til 70 år. Med friske menes personer som ikke har hjerte- eller lungesykdom. Personene er utvalgt fra HUNT3 studien, og forfatterne oppgir at testpersonene var friskere og mer fysisk aktive enn originalutvalget. Oksygenopptaket er oppgitt i $\text{VO}_{2\text{peak}}$ for hver aldersgruppe, med prosentvis andel som oppnådde $\text{VO}_{2\text{max}}$ ved testing. Kriteriene for oppnådd $\text{VO}_{2\text{max}}$ var respiratorisk utvekslingskvotient ≥ 1.05 i kombinasjon med utflating av oksygenopptak til tross for økt arbeidsbelastning. Verdiene fra denne studien finnes i Tabell 1. Denne studien vil videre bli omtalt som HUNT fitness, og deltakerne som «friske aktive».

Anderssen et al. (2010) har utført VO_{2max} tester på tredemølle av 777 norske menn og kvinner i alderen 20 til 85 år, også disse inndelt i aldersgrupper etter tiår. Testingen ble utført som del to (KAN2) av KAN1-undersøkelsen, og hadde til hensikt å undersøke fysisk form blant voksne og eldre i Norge på oppdrag fra Helsedirektoratet (Anderssen et al., 2009). Forfatterne oppgir at de har forsøkt å sikre et representativt utvalg med hensyn til kjønn, ulike aldersgrupper, by og distrikt. Kun personer med alvorlig sykdom eller død ble ekskludert. Kriteriene for oppnådd VO_{2max} var respiratorisk utvekslingskvotient ≥ 1.1 eller Borgs skala ≥ 17 . Denne studien vil videre bli omtalt som KAN2, og deltakerne som «normalbefolkningen». Verdiene fra denne studien finnes i Tabell 1.

Ved å sammenlikne resultatene i denne studien med referanseverdier benytter vi i praksis de to overnevnte gruppene som kontrollgrupper. Kontrollgrupper i observasjonelle design bør være så like som mulig som gruppen som blir studert, med unntak av sykdomsfaktoren (Mann, 2003). Likheten mellom gruppene vil bli vurdert subjektivt med tanke på aktivitetsnivå, utdanning og KMI. Ved å stratifisere etter kjønn og aldersklasser på 10 år sikrer vi at gruppene er sammenliknbare på dette området.

Kvaliteten på studiene som danner referansematerialet vil bli vurdert med Newcastle – Ottawa scale (NOS), i en versjon tilpasset tverrsnittstudier (Modesti et al., 2016). Dette verktøyet vurderer kvaliteten av åtte ulike faktorer, og gir en maksimumsscore på 9 poeng. Det oppgis ikke grenseverdier for hva som anses som høy og lav score, men vi velger å vurdere studiene som gode om de oppnår ≥ 6 poeng. NOS er utviklet for å vurdere kvaliteten av case-control studier, og anbefales av Cochrane (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 2011). Versjonen som er tilpasset tverrsnittstudier er fortsatt under vurdering (Stang, 2010).

3.6. Statistiske analyser

Statistiske analyser ble utført ved hjelp av IBM SPSS versjon 23. Kontinuerlige variabler er vist med gjennomsnitt og standardavvik hvis normalfordelt, eller med median og minimum og maksimumsverdier hvis ikke normalfordelt. Kategoriske variabler er vist med frekvens og prosent. VO_{2max} er presentert for aldersgrupper i tiår for menn og kvinner, og samlet for hele utvalget. Dataenes normalfordeling ble vurdert skjønnsmessig basert på histogram, box-plot og Q-Q plot. Dataene ble sjekket for ekstremverdier ved hjelp av scatterplot og mistenkelige verdier ble dobbeltsjekket mot rådata og vurdert fjernet fra analysene hvis betydelige. En frafallsanalyse ble utført for å se om deltakerne som samtykket til deltakelse skilte seg fra de

som ikke returnerte samtykke eller takket nei. Forskjell mellom gruppene med hensyn til alder ble undersøkt med en uavhengig t-test, og kjønnsfordeling med kjikvadrattest (χ^2).

3.6.1. Anvendte analyser ved problemstilling 1: Forskjell i VO_{2max} mellom personer med kneartrose og friske jevnaldrende

For å undersøke en eventuell forskjell i oksygenopptak mellom utvalget i denne studien og referansegruppene ble det benyttet en ett utvalgs t-test ved normalfordelte data, og en Wilcoxon one sample signed rank test ved ikke-normalfordelte data. Gjennomsnittlig VO_{2max} for hver aldersgruppe i utvalget ble analysert opp mot gjennomsnittsverdien for tilsvarende aldersgruppe i referansematerialet. Nullhypotesen kunne dermed formuleres slik: «*Det er ingen forskjell i gjennomsnittlig VO_{2max} mellom deltakerne i denne studien og referansegruppen*» med den alternative hypotesen formulert slik: «*Det er en forskjell i gjennomsnittlig VO_{2max} mellom deltakerne i denne studien og referansegruppen*». Grensen for å forkaste nullhypotesen ble satt til $p < 0.05$. For t-tester er resultatene presentert med t-verdi, 95% konfidensintervall (KI) og p-verdi. For Wilcoxon test er resultatene presentert med z-verdi, median differanse mellom utvalget og populasjonen, samt p-verdi.

3.6.2. Anvendte analyser ved problemstilling 2: Sammenheng mellom VO_{2max} og smerte, og VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet

En enkel lineær regresjonsanalyse ble utført for å vurdere sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte på numerisk skala, VO_{2max} og smerte på KOOS og VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet.

En enkel lineær regresjonsanalyse vurderer hvor mye en avhengig variabel øker når den uavhengige variabelen øker, og forutsetter at sammenhengen mellom de to er tilnærmet lineær. Sammenhengen vises ved å trekke en rett linje gjennom datamaterialet når det er ordnet i et linjediagram. Dette kan vises med likningen for en rett linje, som også er regresjonslikningen:

$$y = a + bx$$

Denne likningen viser hvor mye den avhengige variabelen (y) øker med den uavhengige variabelen (x). a beskriver hvor linjen starter, altså hvor stor den avhengige variabelen er når den uavhengige variabelen er 0. b , stigningstallet, beskriver hvor mye linjen stiger eller synker når x øker med en enhet. Hvis b er stor betyr dette at en gitt økning av den uavhengige variabelen (x) vil gi en stor økning i den uavhengige variabelen (y), i vårt tilfelle VO_{2max}

(Bjørndal & Hofoss, 2004). For å vurdere om sammenhengen mellom de to variablene (b) er tilfeldig, testes dette ved en signifikanstest.

VO_{2max} målt i ml/kg/min ble satt som avhengig variabel, og det ble utført separate analyser for hver av de to målene på smerte og intensitet under fysisk aktivitet. Intensitet ble behandlet som en dikotom variabel, siden alle med gyldige VO_{2max} målinger oppga enten 1 eller 2 på spørsmålet om intensitet. De enkle lineære regresjonsanalysene som ble utført var dermed:

- 1) VO_{2max} og smerte på numerisk skala
- 2) VO_{2max} og smerte på KOOS
- 3) VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet

Resultatene er presentert med effektstørrelse (estimert regresjonskoeffisient), 95% KI og p-verdi.

For å vurdere om forutsetningene for enkel lineær regresjon var tilstede ble det gjort følgende:

- Ikke-linearitet ble undersøkt ved scatterplot av residualene mellom den avhengige variabelen (VO_{2max}) og hver av de uavhengige variablene vurdert for analysen. Det ble vurdert hvorvidt sammenhengen mellom de to variablene ansås for å være lineær, eller om den bedre kunne beskrives med en kurvet linje og i så fall brøt med denne forutsetningen.
- Heteroskedastisitet (ulik varians) ble undersøkt ved inspeksjon av scatterplot av residualene, dette skulle ikke ha en tydelig bredere form mot en ende.
- Residualenens normalfordeling ble vurdert visuelt, basert på histogram og P-P plot.

Siden regresjonsanalyse gir et mer detaljert bilde av hvordan sammenhengen mellom to variabler forholder seg (Bjørndal & Hofoss, 2004) ble dette foretrukket fremfor normal korrelasjonsanalyse der hvor mulig.

Grunnet tvilsom validitet av HUNT spørreskjemaet ble det utført analyser mot totalindeksen i tillegg til underkategorien intensitet, siden indeksen har vist bedre validitet enn de enkelte kategoriene alene. Her ble det valgt en korrelasjonsanalyse, siden forutsetningene for enkel lineær regresjon ikke var tilstede. Korrelasjonen er vist med Pearsons r (r) ved normalfordelte data, og Spearmans rho (r_s) ved ikke normalfordelte data eller i tilfeller med ekstremverdier. Ekstremverdier ble vurdert ved hjelp av scatterplot, og mistenkelige verdier ble sjekket for om de lå mer enn 3.3 standardavvik fra gjennomsnittet (Field, 2013). Korrelasjonen ble vurdert som høy hvis korrelasjonskoeffisienten var >0.7 , moderat hvis mellom 0.7 og 0.5 og lav hvis

<0.5 (Mukaka, 2012). Grensen for å forkaste nullhypotesen (ingen sammenheng mellom variablene) ble satt til $p < 0.05$.

Til slutt ble det utført en multippel regresjonsanalyse. Vi ønsket å se om en eventuell sammenheng funnet ved enkel regresjon fortsatt var tilstede etter justering for faktorer kjent for å påvirke VO_{2max} . Kjønn, alder og utdanningsnivå ble derfor inkludert i analysen, i tillegg til variabler som var statistisk signifikante ved enkel lineær regresjon.

Som ved enkel regresjon beskriver også multippel regresjon en lineær sammenheng gjennom datamaterialet, men ligningen inneholder to eller flere uavhengige variabler:

$$y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n$$

b_1 beskriver hvor mye den avhengige variabelen (y) stiger eller synker når x_1 øker med en enhet, gitt at de andre variablene holdes konstant. Det er dermed mulig å se hvor stor påvirkning en uavhengig variabel vil ha på y når vi juster for, altså tar vekk, påvirkningen de andre variablene har på y (Bjørndal & Hofoss, 2004).

Forutsetningene for å utføre multippel regresjon er de samme som for enkel lineær regresjon, men siden man inkluderer flere variabler i analysen kommer det til noen flere forutsetninger:

Ikke-additivitet. Virkningen som uavhengige variabler har på den avhengige, skal være uavhengige av hverandre. For eksempel skal det ikke være slik at høyere utdanning medfører økt grad av fysisk aktivitet. Er dette tilfelle sier vi at disse variablene interagerer, og inkluderer man begge to i analysen bryter man forutsetningen om ikke-additivitet. Dette ble vurdert teoretisk, og det ble vurdert at variablene kjønn, alder, utdanningsnivå og smerte ikke interagerer. Det ble vurdert at utdanningsnivå og grad av fysisk aktivitet trolig ville interagere. Siden intensitet under aktivitet inngår som en del av totalt fysisk aktivitetsnivå i HUNT spørreskjemaet, ble det konkludert med at utdanningsnivå ville interagere med grad av intensitet.

Multikollinearitet. Variabler som forventes å forklare samme fenomen kan ikke være inkludert i samme analyse. For å hindre multikollinearitet ble de to ulike målene på smerte ikke inkludert i samme analyse, det samme gjelder for de forskjellige variablene angående selvrapporert fysisk aktivitet.

Forutsetningene om ikke-linearitet, heteroskedastisitet og normalfordelte residualer ble undersøkt på samme måte som ved enkel lineær regresjon beskrevet over. Stratifisering av

utvalget etter kjønn og alder ville gitt små grupper og problemer med normalfordelingen, og vi valgte derfor å inkludere hele gruppen og i stedet justere for kjønn og alder.

De mulige multivariate regresjonsanalysene ble dermed:

- 1) VO_{2max} predikert ut i fra: Kjønn, alder, utdanningsnivå, og smerte siste uke.
- 2) VO_{2max} predikert ut i fra: Kjønn, alder, utdanningsnivå, og smerte på KOOS.
- 3) VO_{2max} predikert ut i fra: Kjønn, alder, smerte siste uke og aktivitetsnivå.
- 4) VO_{2max} predikert ut i fra: Kjønn, alder, smerte på KOOS og aktivitetsnivå.

De analysene som inkluderte variabler som ikke var statistisk signifikante ved enkel lineær regresjon ble ikke utført.

For å sikre generaliserbarhet av resultatene fra en multivariat regresjonsanalyse kreves et visst antall deltakere per predikator. Park og Dudycha (1974) oppgir at det bør være minst 15 deltakere for hver uavhengige variabel inkludert i analysen. Med 4 uavhengige variabler bør altså minimum antall deltakere være 60.

3.7. Etiske hensyn

Denne studien er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (Ref. 2017/1855/REK sør-øst C) under forutsetning av at det ble innhentet nytt informert samtykke fra samtlige deltakere. Brevet som ble sendt til deltakerne med forespørsel om deltakelse i studien samt informert samtykke finnes i Vedlegg 2. Svaret fra etisk komite finnes i Vedlegg 3.

Deltakelse i forskning vil som regel innebære en viss grad av ulempe for forsøkspersonene i form av risiko, ubehag og tidsbruk. I dette prosjektet måtte deltakerne bruke omtrent 1 time av sin hverdag per testtidspunkt, noe som totalt innebar om lag 4 timer om deltakeren fullførte alle planlagte tester. Å gjennomføre en test for maksimalt oksygenopptak innebærer at personen skal forsøke å presse seg til total utmattelse, noe som kan medføre et betydelig ubehag. En person med knesmerter kan også tenkes å oppleve smerter ved tung sykling, likeledes kan testing av muskelstyrke medføre smerter i et kneledd med artrose. Testing av maksimalt oksygenopptak innebærer også en viss risiko for hjerteinfarkt eller andre alvorlige hjertelaterte hendelser (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003). Dette er imidlertid sjelden, Fletcher et al. (2001) rapporterte at slike hendelser hadde en hyppighet mellom 0 og 5 for hver 100 000 tester som ble gjennomført. For

å ivareta deltakernes sikkerhet ble alle deltakere over 60 år eller med kjent hjertesykdom monitorert med EKG under hele testen, og kardiolog var tilgjengelig under testing.

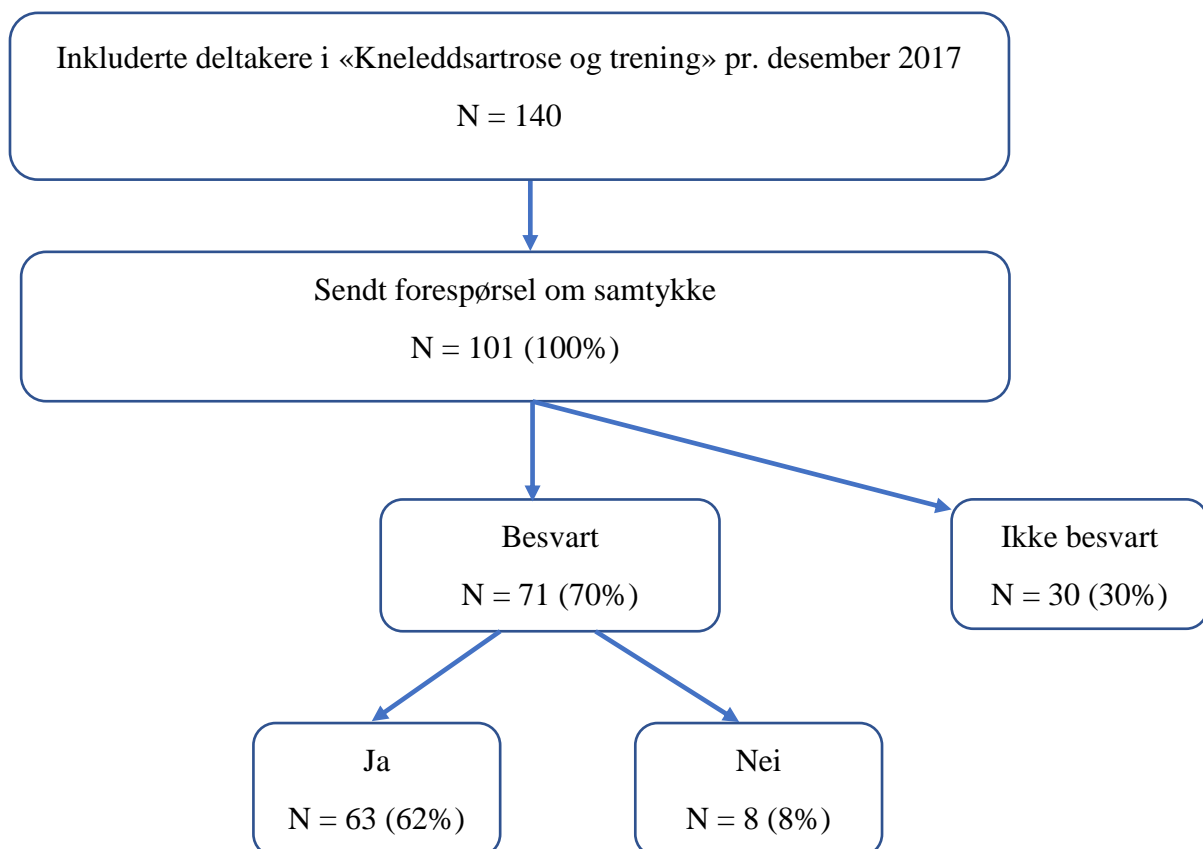
Deltakelse i dette prosjektet innebar at forsøkspersonen kunne bli plassert i en kontrollgruppe som ikke skulle motta behandling for sin kneartrose de neste 3 månedene. Dette er et velkjent etisk problem i alle randomiserte studier med kontrollgruppe (Spawiski & Kuniar, 2004). Alle deltakere fikk informasjon om at de sto fritt til å trekke seg fra studien ved hvilket som helst tidspunkt uten at dette fikk noen konsekvenser for videre behandling av artrosen.

De etiske problemstillingene diskutert ovenfor gjelder også for prosjektet som denne masteroppgaven henter deltakere fra. Dette er godkjent av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REF 2012/ 334).

4. Resultat

4.1. Deltakere

Av de 101 forespurte deltakerne returnerte totalt 71 personer (70%) besvarelsen. 63 personer (62% av de forespurte) samtykket og 8 (8% av de forespurte) takket nei til å delta. Totalt unnlot 30 personer (30% av de forespurte) å returnere besvarelsen, også etter en purring. Se Figur 3 for flytskjema av inkluderte deltakere. En frafallsanalyse viste at gruppen som takket nei eller ikke returnerte besvarelsen ikke skilte seg vesentlig fra gruppen som samtykket med hensyn til alder ($t = 0.26$, 95% KI: -2.42, 3.14, $p = 0.053$) og kjønnsfordeling ($\chi^2(1) = 0.4$, $p = 0.51$). Det var ikke mulig å vurdere om de som takket nei eller ikke leverte besvarelsen skilte seg vesentlig fra de som samtykket på andre områder, siden man da måtte analysert dataene til de som ikke samtykket. Den største årsaken til manglende svar var imidlertid flytting til ny adresse.



Figur 3. Flytskjema for inkludering av deltakere.

4.2. Deskriptive data

Totalt ble data fra 63 deltakere inkludert i analysene. 62% var menn (n=39) og 38% var kvinner (n=24). Detaljer om deltakernes alder, vekt, KMI, utdanningsnivå og andel med hjertesykdom er presentert i Tabell 3. Gjennomsnittlig alder var tilnærmet lik for menn og kvinner, henholdsvis 56.4 (7.5) år for de mannlige deltakerne og 56.5 (6.8) år for de kvinnelige. Mennene hadde noe høyere KMI enn kvinnene, med et gjennomsnitt på 29.2 (3.4) sammenliknet med kvinnene med median KMI på 27.3 (23.0-37.4). Av deltakerne ble 49.2% klassifisert som overvektige og 38.1% ble klassifisert som fete. Kun 12.7% av deltakerne ble klassifisert som under- eller normalvektige. Totalt hadde en fjerdedel kjent hjertesykdom, 27.0% av mennene og 25.0% av kvinnene. 54% av deltakerne hadde utdanning på høyskole eller universitetsnivå.

Tabell 3. Egenskaper ved utvalget, personer med kneartrose.

	Menn	Kvinner	Samlet
Antall deltakere (%)	39 (61.9)	24 (38.1)	63 (100.0)
Alder, år	56.4 (7.5)	56.5 (6.8)	56.4 (7.2)
Vekt, kg	94.8 (13.8)	78.5 (12.2)	88.6 (15.3)
KMI, kg/m ²	29.2 (3.4)	27.3 (23.0-37.4)	29.1 (3.9)
Vektclasser, n (%)			
Undervekt (KMI < 18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Normalvekt (KMI 18.5 – 24.9)	4 (10.3)	4 (16.7)	8 (12.7)
Overvekt (KMI 25 – 29.9)	20 (51.3)	11 (45.8)	31 (49.2)
Fedme (KMI > 30)	15 (38.5)	9 (37.5)	24 (38.1)
Utdanningsnivå, n (%)			
Grunnskole ^a	4 (10.3)	3 (12.5)	7 (11.1)
Videregående	14 (35.9)	8 (33.3)	22 (34.9)
Høyskole/ universitet ≤ 4 år	15 (38.5)	8 (33.3)	23 (36.5)
Høyskole/ universitet > 4 år	6 (15.4)	5 (20.8)	11 (17.5)
Kjent hjertesykdom, n (%)	10 (27.0)	6 (25.0)	16 (26.2)

Dataene er presentert med gjennomsnitt (SD) eller median (min-max), eller med antall (n) og prosent (%)

KMI: Kroppsmasseindeks, kg/høyde i meter²

^a: Må ikke ha fullført grunnskole

4.3. Primærutfallsmål

Totalt hadde 61 personer godkjente VO_{2max} målinger. Maksimalt oksygenopptak for menn og kvinner i ulike aldersklasser er presentert i Tabell 4. Menn hadde høyere VO_{2max} enn kvinner, henholdsvis 31.5 (5.7) og 24.9 (4.4) ml/kg/min. Oksygenopptaket ser ikke ut til å synke med økende alder, med unntak av for menn mellom 40-49 år og menn 50-59 år.

Tabell 4. VO_{2max} for menn, kvinner og hele utvalget, stratifisert etter alder.

	Menn	Kvinner	Samlet
40-49 år			
Antall deltakere	7	4	11
VO_{2max}^a	35.6 (23.8 – 44.3)	24.2 (21.3-28.9)	28.9 (21.3 - 44.3)
50-59 år			
Antall deltakere	15	12	27
VO_{2max}^a	31.0 (4.5)	25.2 (4.7)	28.4 (5.4)
60-69 år			
Antall deltakere	15	8	23
VO_{2max}^a	31.1 (25.0 – 41.5)	24.5 (17.9-33.0)	28.5 (5.7)
Hele utvalget			
Antall deltakere	37	24	61
VO_{2max}^a	31.5 (5.7)	24.9 (4.4)	28.9 (6.1)

Verdier for VO_2 max er oppgitt med gjennomsnitt (SD) eller median (min-max)

VO_{2max} : Maksimalt oksygenopptak

^a: Målt i milliliter per kilogram per minutt

4.4. Sekundære utfallsmål

4.4.1. Smerte

På en skala fra 0 til 10 var gjennomsnittlig knesmerte siste uke 4.9 (2.1) for hele utvalget, med en median på 5 for både mannlige og kvinnelige deltakere. På KOOS smerte hadde menn en medianscore på 53.0 (22-86) og kvinner en medianscore på 48.5 (19-97). Her indikerer høyere tall mindre smerte. Tabell 5 viser smerte på ulike mål for utvalget.

Tabell 5. Smerte på ulike mål for menn, kvinner og hele utvalget.

	Menn	Kvinner	Samlet
Smerte siste uke, 0-10 (n=63)	5 (0-8)	5 (1-9)	4.9 (2.1)
KOOS smerte (n=63)	53.0 (22-86)	48.5 (19-97)	54.9 (18.5)

Dataene er presentert som gjennomsnitt (SD) eller median (min-max)

KOOS smerte: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, underkategori smerte

4.4.2. Fysisk aktivitet

Totalt ble 14.3% av deltakerne ansett som inaktive, da de rapportere å være fysisk aktive aldri eller mindre enn en gang per uke. Dobbelte så stor andel kvinner (20.9%) som menn (10.2%) ble klassifisert som inaktive, og gjennomsnittlig score på indeks for fysisk aktivitet var 2.8 (0-10) for menn og 2.1 (0-7) for kvinner. Blant de fysisk aktive oppga 36.1% at de bedrev aktivitet på et intensitetsnivå slik at de ikke ble andpustne eller svette (lett intensitet), og 62.3% at de bedrev aktivitet slik at de ble andpustne og svette (middels intensitet). Kun 1 person (1.6%) oppga å ta seg nesten helt ut (hard intensitet). Det var klart vanligst å bedrive fysisk aktivitet fra 1-3 ganger i uken, 71.5% av utvalget befinner seg i denne gruppen. 14.3% svarte at de bedrev fysisk aktivitet hver dag. Tabell 6 viser frekvens, intensitetsnivå og varighet av fysisk aktivitet for deltakerne, samt utregnet score på indeks for fysisk aktivitet.

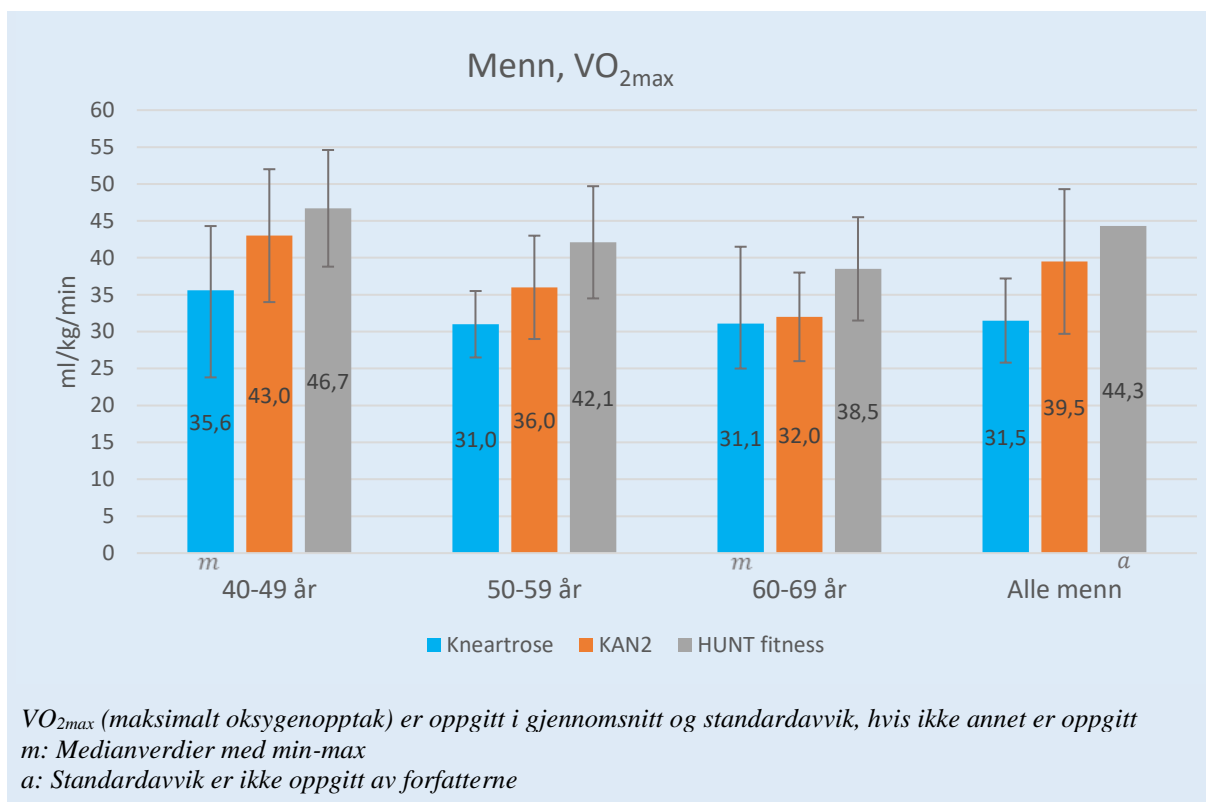
Tabell 6. Fysisk aktivitet for menn, kvinner og hele utvalget.

	Menn	Kvinner	Samlet
Fysisk aktivitet, n (%)			
Frekvens, n = 63			
Aldri	2 (5.1)	1 (4.2)	3 (4.8)
Under 1g pr uke	2 (5.1)	4 (16.7)	6 (9.5)
1g pr uke	12 (30.8)	6 (25.0)	18 (28.6)
2-3 g pr uke	18 (46.2)	9 (37.5)	27 (42.9)
Daglig	5 (12.8)	4 (16.7)	9 (14.3)
Totalt	37 (100)	24 (100)	63 (100)
Intensitet, n = 61 (valid %)			
Lett	12 (31.6)	10 (43.5)	22 (36.1)
Middels	25 (65.8)	13 (56.5)	38 (62.3)
Hard	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.6)
Totalt	38 (100)	23 (100)	61 (100)
Varighet, n = 61 (valid %)			
Under 15 min	0 (0.0)	1 (4.3)	1 (1.6)
15-29 min	9 (23.7)	6 (26.1)	15 (24.6)
30-60 min	21 (55.3)	16 (69.6)	37 (60.7)
Over 1 time	8 (21.1)	0 (0.0)	8 (12.7)
Totalt	38 (100)	23 (100)	61 (100)
Total indeks, n = 61	2.8 (0.0-10.0)	2.1 (0.0-7.5)	2.6 (2.3)

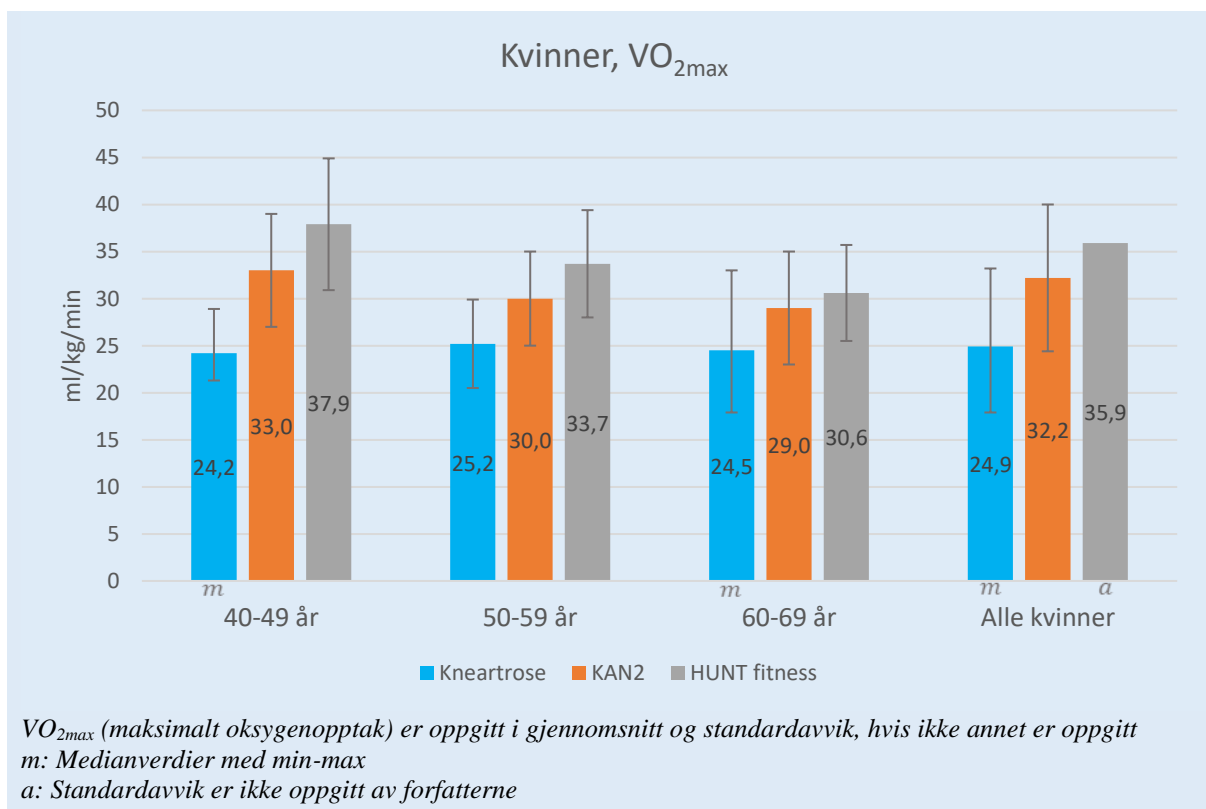
Dataene er presentert som gjennomsnitt (SD) eller median (min-max) hvis ikke annet er oppgitt
 Total indeks: Produktet av vektet frekvens, intensitet og varighet. Utregning av vektall er ikke vist

4.5. Hovedresultat

Figur 4 og 5 viser gjennomsnittlig VO_{2max} for menn og kvinner i ulike aldergrupper, sammenliknet med referansematerialet fra KAN2 og HUNT fitness. Gjennomsnittlig VO_{2max} for alle deltakerne med kneartrose var signifikant lavere enn for alle deltakere i HUNT fitness, med en forskjell på 27.8% eller 11.1 ml/kg/min ($t = -14.17$, 95% KI: -12.6, -9.5, $p < 0.001$). Forskjellen i VO_{2max} mellom deltakere med kneartrose og referansematerialet var statistisk signifikant for de fleste aldersgrupper hos både kvinner og menn, med noen unntak som presenteres nedenfor. Den prosentvise forskjellen mellom gruppene tar utgangspunkt i hvor mye lavere oksygenopptaket for deltakerne med kneartrose er, sammenliknet med referansegruppene.



Figur 4. VO_{2max} for menn med kneartrose, sammenliknet med KAN2 og HUNT fitness



Figur 5: VO_{2max} for kvinner med kneartrose, sammenliknet med KAN2 og HUNT fitness

Menn mot normalbefolkningen (KAN2)

Sammenliknet med normalbefolkningen (KAN2) hadde menn fra 40-49 år og 50-59 år henholdsvis 17.2% (-7.4 ml/kg/min, $z = -2.03$, $p = 0.043$) og 13.9% (-5.0 ml/kg/min, $t = -4.27$, 95% KI: -7.51, -2.49, $p < 0.001$) signifikant lavere VO_{2max} . Menn i aldergruppen 60-69 år skilte seg lite fra normalbefolkningen med 2.8% (-0.9 ml/kg/min, $z = -2.03$, $p = 0.378$) lavere VO_{2max} , og forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Menn mot friske aktive (HUNT fitness)

Sammenliknet med friske aktive (HUNT fitness) hadde mannlige deltakere i alle aldergrupper signifikant lavere VO_{2max} . Menn mellom 40-49 år hadde 23.8% (-11.1 ml/kg/min, $z = -2.37$, $p = 0.018$) lavere, menn mellom 50-59 år 26.4% (-11.1 ml/kg/min, $t = -9.477$, 95% KI: -13.61, -8.59, $p < 0.001$) lavere, og menn mellom 60-69 år 19.2% (-7.4 ml/kg/min, $z = -3.24$, $p < 0.001$) lavere VO_{2max} .

Kvinner mot normalbefolkningen (KAN2)

Sammenliknet med normalbefolkningen (KAN2) hadde kvinnelige deltakere i alle aldergrupper lavere VO_{2max} . Kvinner mellom 40-49 år hadde 26.7% (-8.8 ml/kg/min, $z = -1.83$, $p = 0.068$) lavere VO_{2max} , men forskjellen var ikke statistisk signifikant. De to eldste gruppene hadde signifikant lavere VO_{2max} , hvor kvinner mellom 50-59 år hadde 16.0% (-4.8 ml/kg/min, $t = -3.58$, 95% KI: -7.83, -1.87, $p = 0.004$) lavere, og kvinner mellom 60-69 år 15.5% (-4.5 ml/kg/min, $z = -2.03$, $p = 0.042$) lavere VO_{2max} .

Kvinner mot friske aktive (HUNT fitness)

Sammenliknet med friske aktive (HUNT fitness) hadde kvinnelige deltakere i alle aldergrupper lavere VO_{2max} , også her statistisk signifikant for de to eldste gruppene. Kvinner mellom 40-49 år hadde 36.1% (-13.7 ml/kg/min, $z = -1.83$, $p = 0.068$) lavere VO_{2max} , kvinner mellom 50-59 år hadde 25.2% (-8.5 ml/kg/min, $t = -6.31$, 95% KI: -11.53, -5.57, $p < 0.001$) lavere, og kvinner mellom 60-69 år 19.2% (-7.4 ml/kg/min, $z = -2.38$, $p = 0.017$) lavere VO_{2max} .

4.6. Sekundære funn: VO_{2max} , smerte og intensitet under fysisk aktivitet

Smerte

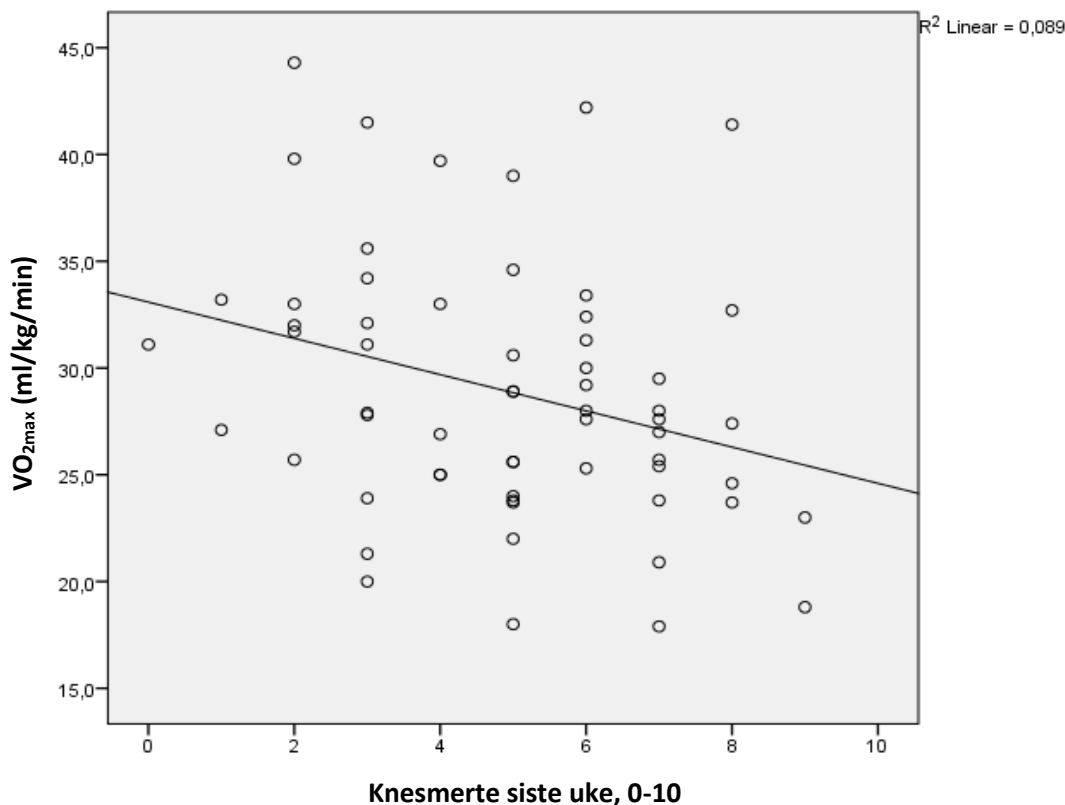
Vi fant en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og begge målene på smerte. Analysen viste at for hvert poeng økning i smerte siste uke var det en nedgang i VO_{2max} på

0.85 ml/kg/min (95% KI: -1.55 , -0.14, p=0.019), med en forklart varians (R^2) på 0.089. Dette gir følgende regresjonsligning:

$$VO_{2max} = 33.05 - 0.85 \times \text{smerte siste uke 0-10}.$$

Basert på denne modellen forklarer smerte siste uke 9% av variasjonen i deltakernes VO_{2max} .

Figur 6 viser scatterplot for de to variablene, med regresjonslinjen tegnet inn.

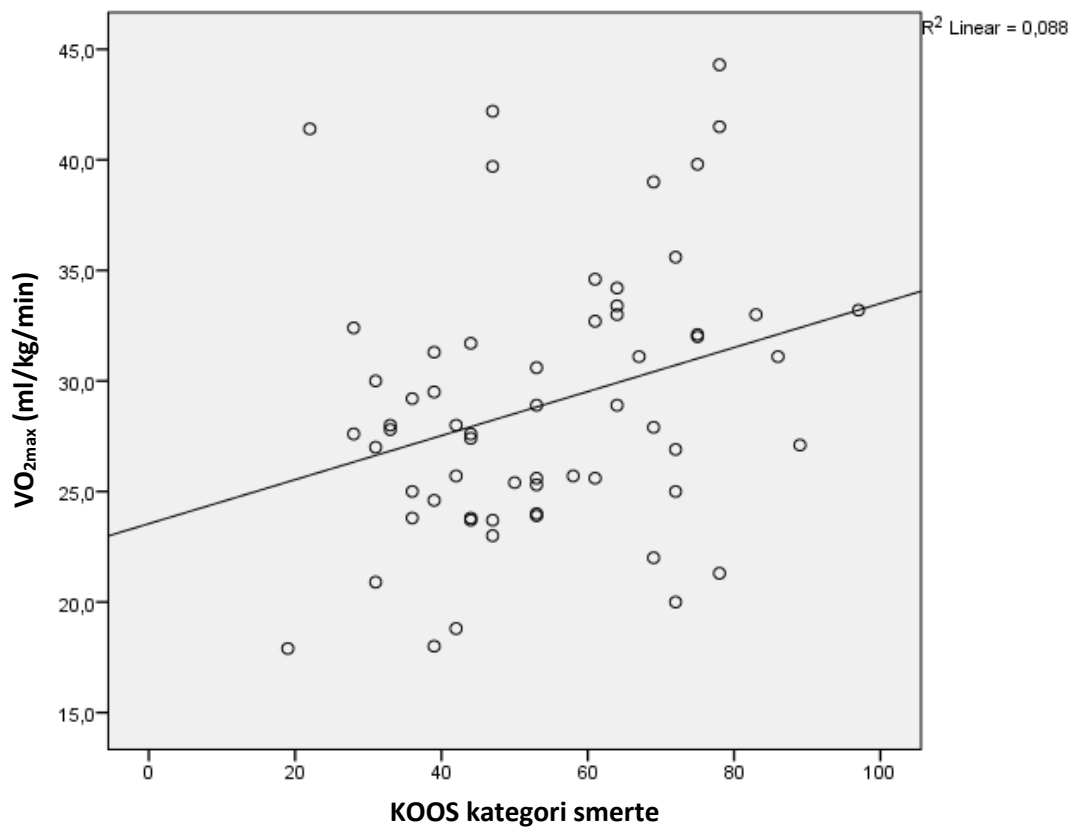


Figur 6. Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte siste uke fra 0-10.

Mellom VO_{2max} og smerte målt på KOOS viste analysen at for hvert poeng økning i KOOS var det en statistisk signifikant økning i VO_{2max} på 0.09 ml/kg/min (95% KI: 0.02 , 0.18, p=0.020). Regresjonsligningen blir dermed:

$$VO_{2max} = 23.56 + 0.09 \times \text{KOOS smerte}$$

Den forklarte variansen (R^2) var 0.088, som vil si at smerte målt på KOOS kan forklare 9% av variansen i deltakernes VO_{2max} basert på denne modellen. Se Figur 7 for scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og KOOS smerte.



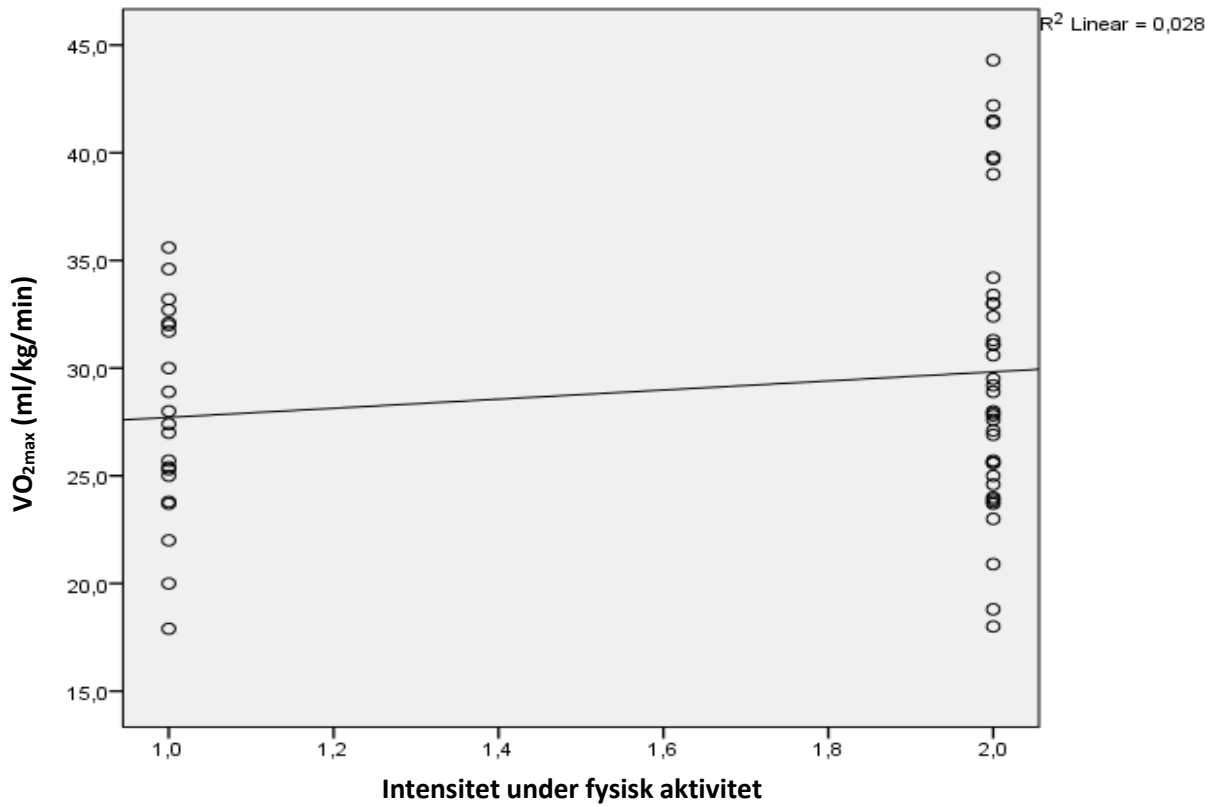
Figur 7. Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og KOOS smerte.

Intensitet

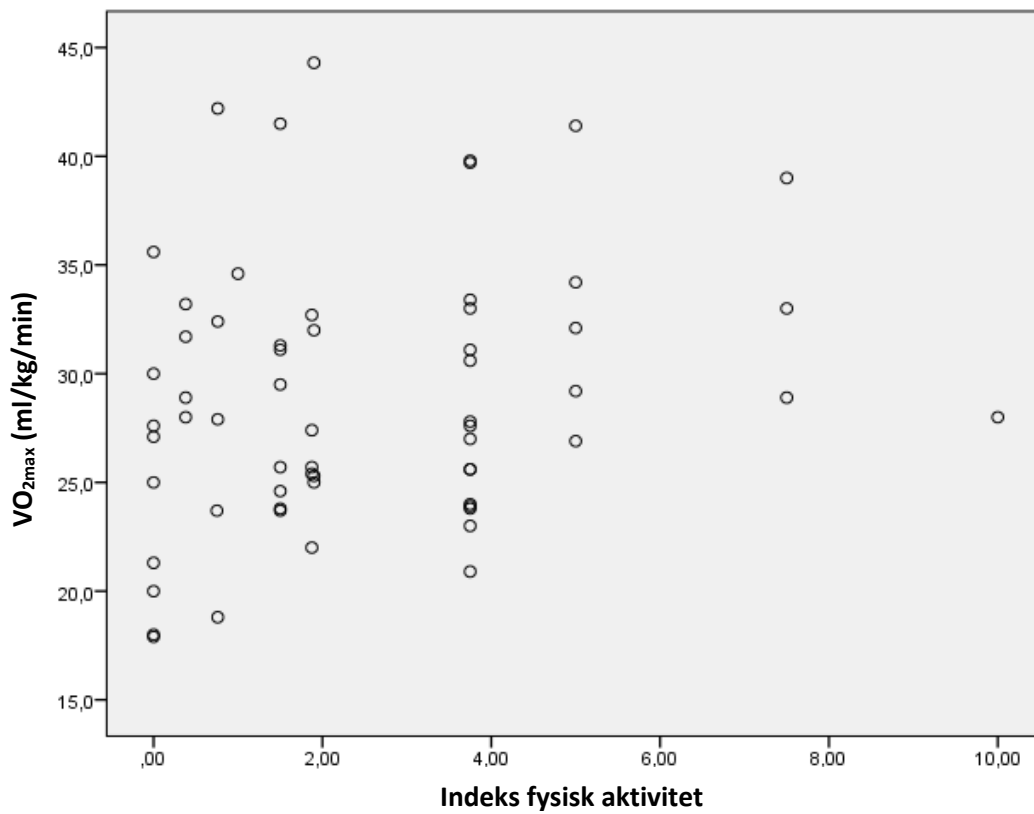
Vi fant ingen statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet (b: 0.17, 95% KI: -1.21 , 5.41, p=0.21). Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet vises i Figur 8.

Fysisk aktivitetsnivå

En korrelasjonsanalyse mellom totalindeksen for fysisk aktivitet og VO_{2max} viste ingen statistisk signifikant sammenheng mellom de to variablene ($r_s=0.24$, p=0.07). Figur 9 viser scatterplottet for disse to variablene.



Figur 8. Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet under aktivitet.



Figur 9: Scatterplot av sammenhengen mellom VO_{2max} og totalindeks for fysisk aktivitet.

Vi ser altså en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og begge målene på smerte, men ingen signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet eller total indeks for fysisk aktivitet. Tabell 7 viser en oversikt over sammenhengen mellom alle variablene beskrevet over.

Tabell 7. Sammenheng mellom VO_{2max} og uavhengige variabler, samt hvilke analyser som er benyttet.

Avhengig variabel	Uavhengig variabel	Analyse	Koeffisient	95% KI	p
VO_{2max}	Smerte siste uke, 0-10	Lin. regresjon	b = -0.9	-1.55 , -0.14	0.02*
VO_{2max}	KOOS smerte	Lin. regresjon	b = 0.1	0.02 , 0.18	0.02*
VO_{2max}	Intensitet fysisk aktivitet	Lin. regresjon	b = 2.1	-1.20 , 5.43	0.21
VO_{2max}	Totalindeks fysisk aktivitet	Spearman's rho	$r_s = 0.6$	-	0.09

VO_{2max}: Maksimalt oksygenopptak

KOOS smerte: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, underkategori smerte

Totalindeks fysisk aktivitet: Utregnet indeks basert på frekvens, varighet og intensitet av fysisk aktivitet

**: statistisk signifikant (p<0.05)*

b: Estimert regresjonskoeffisient

r_s: Spearman's rho

KI: Konfidensintervall

Lin. regresjon: Lineær regresjon

4.7. Justerte analyser

Etter justering for kjønn, alder og utdanningsnivå var sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte statistisk signifikant, både for smerte siste uke og smerte på KOOS.

Justert for kjønn, alder og utdanningsnivå var sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte siste uke statistisk signifikant (b= -0.63 ml/kg/min, 95% KI: -1.23 , -0.04, p=0.036), med en R^2 på 0.51. Hvert poeng økning i smerte siste uke gir i den justerte analysen en nedgang i VO_{2max} på 0.63 ml/kg/min. Totalt forklarer denne modellen 51% av deltakernes VO_{2max} .

Justert for de samme faktorene var sammenhengen mellom VO_{2max} og KOOS smerte også statistisk signifikant (b= 0.10 ml/kg/min, 96% KI: 0.03 , 0.17, p=0.004), med en R^2 på 0.54.

Hvert poeng bedring på KOOS smerte gir i den justerte analysen en økning i VO_{2max} på 0.1 ml/kg/min. Totalt forklarer denne modellen 54% av deltakernes VO_{2max} .

I de to multivariate regresjonsanalysene som ble utført var alder, kjønn og utdanningsnivå alle assosiert med VO_{2max} . I den totale modellen for begge analysene var bidraget til alle faktorene statistisk signifikante. Påvirkningen de forskjellige faktorene hadde på VO_{2max} finnes i Tabell 8. Forholdet mellom justerte og ujusterte analyser vises i Tabell 9.

Tabell 8. Påvirkning på VO_{2max} av inkluderte variabler i to justerte analyser.

Predikator	Koeffisient	95% KI	p-verdi
Analyse 1			
Kjønn, kvinne	-6.59	-8.94 , -4.24	<0.001
Alder	-0.26	-0.43 , -0.09	0.003
Utdanningsnivå	1.99	0.64 , 3.34	0.005
Knesmerte siste uke, 0-10	-0.64	-1.23 , -0.04	0.036
Analyse 2			
Kjønn, kvinne	-6.98	-9.23 , -4.73	<0.001
Alder	-0.27	-0.43 , -0.11	0.002
Utdanningsnivå	1.87	0.58 , 3.16	0.005
KOOS smerte	0.10	0.03 , 0.17	0.004

VO_{2max}: Maksimalt oksygenopptak

KOOS smerte: Kategori smerte på spørreskjemaet Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scale

KI: Konfidensintervall

Tabell 9. Sammenhengen mellom VO_{2max} , smerte siste uke og KOOS smerte. Ujusterte og justerte effektestimater med konfidensintervaller (95% KI) og p-verdier.

	Ujusterte		Justerte ^a	
	Effektestimater (95% KI)	p-verdi	Effektestimater (95% KI)	p-verdi
Smerte siste uke	-0.85 (-1.55 , -0.14)	0.019	-0.63 (-1.23 , -0.04)	0.036
KOOS smerte	0.09 (0.02 , 0.18)	0.020	0.01 (0.03 , 0.17)	0.004

VO_{2max}: Maksimalt oksygenopptak

KOOS smerte: Kategori smerte på spørreskjemaet Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Scale

^a: justert for kjønn, alder og utdanningsnivå.

4.8. Andre analyser

Forskjeller mellom utvalget og referansegruppene på andre variabler

Deltakerne i HUNT fitness og KAN2 hadde lavere KMI enn vårt utvalg. Mannlige deltakere i HUNT fitness hadde en KMI på 26.6 (3.2), og kvinnelige deltakere en KMI på 25.4 (3.9). I KAN2 hadde menn en KMI på 26.3 (3.4) og kvinner en KMI på 25.3 (4.3). Til sammenlikning hadde menn i vår studie en KMI på 29.2 (3.4) og kvinner en KMI på 27.3 (23.0-37.4). Utdanningsnivået var likt for våre deltakere og i KAN2, 54% hadde utdanning på høyskole eller universitetsnivå i begge studiene. I HUNT fitness oppgis ikke utdanningsnivå.

Fysisk aktivitetsnivå var ikke mulig å sammenligne direkte på tvers av studiene grunnet ulike målemetoder. KAN2 benyttet seg av akselerometer for å måle aktivitetsnivå, og HUNT fitness oppgir ikke totalt fysisk aktivitetsnivå på tross av at de brukte samme spørreskjema som vår studie. Studiene oppgir imidlertid andelen inaktive, selv om de bruker ulike definisjoner av dette. I KAN2 vises det til at aktivitetsnivået skilte seg lite fra deltakerne i KAN1 hvor 17% av kvinnene og 20% av mennene var inaktive. KAN1 inkluderer et større utvalg, og undersøker i større grad fysisk aktivitetsnivå enn KAN2 (Anderssen et al., 2009). Her ble inaktive definert som å utelukkende bedrive stillesittende aktivitet på fritiden. I HUNT fitness er andelen inaktive tilsvarende som i vår studie, 14%, målt med samme spørreskjema. Forfatterne oppgir imidlertid at deltakerne i HUNT fitness var friskere og mer aktive enn den totale HUNT kohorten.

Vurdering av kvaliteten på studiene som referansematerialet er hentet fra

Studiene som brukes som referansemateriale i denne studien oppnår begge 9 av 9 mulige poeng på verktøyet vi benyttet for kvalitetsvurdering, NOS, og vurderes som gode.

5. Diskusjon

Primærmålet til denne oppgaven var å undersøke forskjell i VO_{2max} mellom personer med kneartrose og friske jevnaldrende. Sammenliknet med normalbefolkningen (KAN2) hadde menn mellom 40-49 år og 50-59 år statistisk signifikant lavere VO_{2max} , henholdsvis 17.2% og 13.9%. Menn mellom 60-69 år hadde ikke statistisk signifikant lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen.

Sammenliknet med friske aktive (HUNT fitness) hadde menn med kneartrose statistisk signifikant lavere VO_{2max} i alle aldergrupper. Forskjellen var størst for menn i alderen 50-59 år, som hadde 26.4% lavere VO_{2max} enn friske aktive. Menn mellom 40-49 år hadde 23.8% lavere, og menn fra 60-69 år 19.2% lavere VO_{2max} enn friske aktive.

Kvinner i alle aldergrupper hadde lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen (KAN2), men forskjellen var statistisk signifikant bare for de to eldste gruppene. I disse gruppene hadde kvinner mellom 50-59 år og 60-69 år henholdsvis 16.0% og 15.5% lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen.

Kvinner med kneartrose hadde også lavere VO_{2max} enn friske aktive (HUNT fitness), men forskjellen var statistisk signifikant kun for de to eldste gruppene. Sammenliknet med HUNT fitness var oksygenopptaket 25.2% lavere hos 50-59 åringer, og 19.2% lavere hos 60-69 åringer. Forskjellen var størst for kvinner mellom 40-49 år, som hadde 36.1% lavere VO_{2max} enn friske aktive. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Sekundærmålet til denne oppgaven var å undersøke sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte og VO_{2max} og selvrappertert intensitet under fysisk aktivitet. Ujusterte analyser viste en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte, dette gjaldt både for grad av smerte siste uke fra 0-10 og kategorien smerte på spørreskjemaet KOOS. Sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte var også tilstede etter justering for kjønn, alder og utdanningsnivå.

Ujusterte analyser viste at for hvert poeng økning i smerte siste uke var det en nedgang i VO_{2max} på 0.85 ml/kg/min, mens ett poeng bedring i KOOS smerte gav en økning på 0.09 ml/kg/min. Effektstørrelsen synes betydelig mindre for KOOS smerte enn for smerte siste uke, men en halvering av smerten på begge skalaer vil medføre nesten lik økning i VO_{2max} . Dette har sin forklaring i at KOOS er en skala fra 0-100 og smerte siste uke en skala fra 0-10. En bedring i smerte på 1.5 poeng som er ansett som minste klinisk viktige forskjell på NRS (Tubach et al., 2012) vil ifølge våre resultater gi en økning i VO_{2max} på om lag 1.3 ml/kg/min.

Den minste kliniske viktige bedring på KOOS smerte, 16-20 poeng (Mills et al., 2016), gir en økning i VO_{2max} på 1.6-2.0 ml/kg/min. Smerte forklarer rundt 9% av variansen i deltakernes oksygenopptak, uavhengig av hvilket mål på smerte som benyttes.

Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom VO_{2max} og selvrappportert intensitet under fysisk aktivitet.

5.1. Diskusjon av hovedfunn

Dette er en av få studier som undersøker formen til personer med kneartrose med et presist mål som VO_{2max} , og så vidt forfatteren bekjent den første norske studien. Våre resultater er i tråd med andre studier som tidligere har undersøkt den fysiske formen blant personer med kneartrose, men bidrar også med informasjon rundt nivået av den fysiske formen hos artrosepasienter i Norge.

Blant de få studiene som tidligere har undersøkt VO_{2max} hos personer med kneartrose, sammenligner tre studier personer med og uten kneartrose (Philbin et al., 1995; Ries et al., 1995; Sutbeyaz et al., 2007). Philbin et al. (1995) testet oksygenopptaket til 18 personer som skulle få innsatt kneprotese, og sammenliknet resultatet med en kontrollgruppe matchet for alder og kjønn. Gruppen med kneartrose hadde signifikant lavere VO_{2peak} enn kontrollgruppen, med en gjennomsnittlig forskjell på 4.8 ml/kg/min, eller 27%. En viktig forskjell mellom den studien og denne studien er at artrosegraden hos deltakerne var alvorlig. Det kan tenkes at forskjellen mellom gruppene ville vært mindre hvis forsøkspersonene hadde en mildere form for artrose. Sammenhengen mellom alvorlighetsgrad av kneartrose og VO_{2max} ble undersøkt av Ries et al. (1995). De sammenliknet oksygenopptaket mellom personer som ventet på kneprotese, personer med «mindre alvorlig» kneartrose, og en kontrollgruppe uten kneartrose. De fant en sammenheng mellom alvorlighetsgrad av artrose og oksygenopptak; gruppen som ventet på operasjon hadde 35% lavere VO_{2peak} (-7.6 ml/kg/min) enn kontrollgruppen, og de med mindre alvorlig kneartrose 25% lavere VO_{2peak} (-5.3 ml/kg/min) enn kontrollgruppen. Deltakerne hos Philbin et al. (1995) var betydelig tyngre enn kontrollgruppen, slik som også er tilfelle i våre data. Det kan tenkes at noe av forskjellen mellom gruppene kan tilegnes dette. Overvektige kan få en kunstig lav VO_{2max} relatert til kroppsvekt, siden fettvev bidrar minimalt til forbruket av oksygen. Overvektige kan også tenkes å ha et lavere aktivitetsnivå enn normalvektige, og kanskje kan dette forklare mer av forskjellen mellom gruppene enn kneartrosen i seg selv. Sutbeyaz et al. (2007) så på oksygenopptaket til overvektige personer med kneartrose som var lite fysisk aktive, og

sammenliknet dette med en kontrollgruppe med lik vekt, matchet for kjønn og alder. Også her viste gruppen med kneartrose seg å ha statistisk signifikant lavere oksygenopptak enn kontrollgruppen, med en forskjell på 6.0 ml/kg/min, eller 38%. Aktivitetsnivået til kontrollgruppen er for øvrig ikke oppgitt.

Selv om oksygenopptaket til personer med kneartrose er lite studert, er aktivitetsnivået til disse personene undersøkt i langt større grad. Mange studier finner at personer med kneartrose har et lavere aktivitetsnivå enn anbefalt (Dunlop et al., 2011; Fukutani et al., 2016; Herbolsheimer et al., 2016; Kahn & Schwarzkopf, 2016; Liu et al., 2015; Wallis et al., 2013). Studier som har gjort direkte sammenlikninger med en kontrollgruppe finner også at personer med kneartrose gikk færre steg (Holsgaard-Larsen & Roos, 2012; Winter et al., 2010), var oftere i ro (Verlaan et al., 2015) og mindre i bevegelse (I. B. de Groot et al., 2008) enn friske. Grad av aktivitetsnivå er vist å ha en høy korrelasjon med VO_{2max} hos friske (Anderssen et al., 2010; Aspenes et al., 2011).

Våre resultater samsvarer med tidligere studier som viser at personer med kneartrose har lavere oksygenopptak enn friske, og virker plausible sett i lys av kunnskapen om at disse personene har lavere fysisk aktivitetsnivå enn friske. At forskjellen mellom gruppene er så stor som i vår studie bør imidlertid ses i lys av metodiske hensyn som vi vil komme tilbake til.

5.1.1. Årsaker til at personer med kneartrose kan ha lavere fysisk form enn friske

En grunn til forskjellen i VO_{2max} mellom personer med kneartrose og friske kan være at personer med kneartrose opplever smerte, og dermed reduserer sitt fysiske aktivitetsnivå. Det er godt kjent at kneartrose medfører nedsatt funksjon (Fransen et al., 2015; D. K. White & Master, 2016), og sykdommen antas å påvirke evnen til trappegange, vanlig gange og husarbeid mer enn noen annen sykdom (Davis, Ettinger, Neuhaus & Mallon, 1991; Guccione et al., 1994; van Dijk, Dekker, Veenhof & van den Ende, 2006). Resultatene fra denne studien viste også en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte, uten at dette kan forklare kausaliteten mellom de to. Tidligere studier som fant lavere VO_{2max} hos denne gruppen sammenlignet med friske, argumenterer for at forskjellen kan skyldes smerte og nedsatt funksjon med påfølgende fall i fysisk aktivitetsnivå (Philbin et al., 1995; Sutbeyaz et al., 2007). Denne forklaringen støttes til en viss grad av annen litteratur. Pasienter som opplever smerte ved aktivitet reduserer ofte aktivitetsnivået for å unngå disse smertene (Fukutani et al., 2016; Holla et al., 2014; Steultjens, Dekker & Bijlsma, 2001). Andre faktorer kan også bidra til at personer med kneartrose reduserer aktivitetsnivået. Tradisjonelt har

artrose blitt sett på som et resultat av mekanisk slitasje, og fortsatt tror flere pasienter at de må redusere aktivitetsnivået for å unngå ytterligere slitasje (Holden, Nicholls, Young, Hay & Foster, 2012). Frykt for smerter eller tro på at fysisk aktivitet forverrer artrosen kan dermed føre til et lavere aktivitetsnivå (Somers et al., 2009; Steultjens, Dekker & Bijlsma, 2002). Pasienter som tidligere har opplevd at fysisk aktivitet gjør vondt og som har liten tro på bedring har også større sjanse for å redusere aktivitetsnivået (Kanavaki et al., 2017).

En annen hypotese på hvorfor personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske, er at et lavt aktivitetsnivå kan medføre kneartrose. Dyrestudier har vist at immobilisering gav dårligere kvalitet på brusken i knærne til hamstere, rotter og hunder (Haapala et al., 1999; Hagiwara et al., 2009; Otterness et al., 1998). Studier på mennesker har også gitt dette synspunktet noe støtte, det er for eksempel funnet atrofi av brusken hos personer med ryggmargsskade (Vanwanseele et al., 2003) og hos personer som avlastet et bein på grunn av brudd (Hinterwimmer et al., 2004). Denne hypotesen om at lite aktivitet kan medføre artrose møter imidlertid noe kritikk. Apold et al. (2014) fant ingen sammenheng mellom aktivitetsnivå og kneartrose i en kohort med over 300 000 deltakere, og Øiestad et al. (2015) så heller ingen sammenheng mellom lav daglig ganglengde og forverring av kneartrose. Basert på diskusjonen over virker det mest trolig at personene i denne studien reduserer aktivitetsnivået på grunn av smerte, og dermed får dårligere fysisk form.

Det bør imidlertid nevnes at aktivitetsnivået til personer med kneartrose er vist å henge vel så mye sammen med faktorer som ikke er relatert til sykdommen. Et interessant eksempel er at aktivitetsnivået til personer som fikk innsatt kneprotese forble det samme, selv om de rapporterte mindre smerte (Ingrid B. de Groot et al., 2008; Vissers et al., 2013). Veenhof, Huisman, Barten, Takken og Pisters (2012) argumenterte for at aktivitetsnivået påvirkes mer av hvordan smertene mestres, enn grad av smerte i seg selv. Sosiale vaner og miljømessige forhold fremheves av Herbolzheimer et al. (2016) som en viktigere forklaring på aktivitetsnivået hos personer med kneartrose enn sykdommen i seg selv.

5.2. Diskusjon av sekundære funn

5.2.1. *Sammenheng mellom VO_{2max} og smerte*

Våre resultater viser en signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte hos personer med kneartrose. Ifølge analysene vil en økning i smerte på 10% medføre en nedgang i VO_{2max} på 0.85 – 0.90 ml/kg/min. Dette gjelder for begge målene på smerte.

Tidligere studier som undersøker sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte ved kneartrose er så vidt forfatteren bekjent svært få, men to av studiene som målte oksygenopptaket til personer med kneartrose så på denne sammenhengen. Sutbeyaz et al. (2007) fant en moderat sammenheng ($r_s = 0.6$) mellom VO_{2max} og kategorien smerte på WOMAC, ved ujusterte analyser. Kategorien smerte er identisk mellom spørreskjemaet WOMAC og KOOS som vi benytter i vår studie. Sutbeyaz et al. inkluderte alle alvorlighetsgrader av artrose målt med Kellgren og Lawrence skala, med et gjennomsnitt på 2.32 (0.9). Vår studie inkluderer personer med artrose grad 2 og 3 på samme skala. Philbin et al. (1995) fant også en signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte ved ujusterte analyser, men korrelasjonen var lav ($r = 0.39$). Her ble smerte målt på Arthritis Impact Measurements Scale (AIMS). Denne skalaen er utviklet for bruk på revmatiske lidelser, men en italiensk versjon er validert for personer med kneartrose (Salaffi et al., 2000). Deltakerne i denne studien hadde for øvrig mer alvorlig artrose enn våre deltakere, og ventet på innsetting av kneprotese.

Selv om forholdet mellom VO_{2max} og smerte hos personer med kneartrose er lite utforsket, har flere studier sett på sammenhengen mellom smerte og indirekte mål på fysisk form, som 6 minutters gangtest. En studie gjort på 251 personer med kneartrose fant en moderat sammenheng mellom smerte og 6 minutters gangtest ($r = 0.62$) (Sivachidambaram, Ateef & Tahseen, 2014). Her ble smerte også målt ved KOOS. De benyttet samme eksklusjonskriterier som i vår studie for grad av fysisk aktivitet, og deltakerne er sammenlignbare med vår studie med tanke på alder (gjennomsnittsalder 56.5 (8.9)) og grad av smerte på KOOS (62.9 (18.1)). Det oppgis ikke alvorlighetsgrad av artrose. Andre studier observerer imidlertid lav korrelasjon mellom 6 minutters gangtest og smerte hos personer med kneartrose (Liikavainio, Lyytinen, Tyrvaainen, Sipila & Arokoski, 2008; Maly, Costigan & Olney, 2006; Tambascia, Vasconcelos, Mello, Teixeira & Grossi, 2016). Stevens-Lapsley, Schenkman og Dayton (2011) rapporterte ingen korrelasjon, men da på personer som hadde fått innsatt kneprotese. Forfatterne bak sistnevnte studie hevder dette kan skyldes at «andre faktorer», som for eksempel motivasjon, er mer utslagsgivende enn smerte under selve testingen.

Det ser ut til at studier som benytter direkte mål på VO_{2max} støtter resultatene fra vår studie om en sammenheng mellom fysisk form og smerte, selv om korrelasjonen er lav til moderat. Studier som benytter indirekte mål på fysisk form finner i hovedsak lav eller ingen sammenheng mellom de to. En årsak til dette kan være at direkte måling av VO_{2max} gir et mer presist bilde av den fysiske formen hos disse pasientene. Imidlertid er 6 minutters gangtest vist å ha god validitet opp mot VO_{2max} (Andersson, Lundahl, Wecke, Lindblom & Nilsson,

2011; Cataneo, Kobayasi, Carvalho, Paccanaro & Cataneo, 2010). En annen årsak kan være at vårt utvalg har mer smerte og dermed større funksjonelle begrensninger enn i andre studier, men Tambascia et al. (2016) fant lav korrelasjon mellom 6 minutters gangtest og smerte på WOMAC ($r=0.48$) når de undersøkte personer med alvorlig artrose som ventet på innsetting av kneprotese. En tredje mulighet er at den lave korrelasjonen andre studier finner mellom fysisk form og smerte, er gjenspeilet i den forklarte variansen av smerte vi finner i vår studie. Ut fra våre analyser predikerte smerte rundt 9% av deltakernes VO_{2max} . Selv om dette kanskje indikerer en høyere korrelasjon enn studiene over, viser det at over 90% av den fysiske formen hos disse deltakerne predikeres av andre faktorer. Etter justering for alder, kjønn og utdanningsnivå var det fortsatt rundt 50% av deltakernes VO_{2max} som ble predikert av andre faktorer. Går vi ut i fra at den fysiske formen er et resultat av fysisk aktivitetsnivå, samsvarer dette med argumentene fra forrige kapittel om at det fysiske aktivitetsnivået hos personer med kneartrose er vist å bestemmes vel så mye av sosiale vaner, miljømessige forhold og mestring, som av smerte.

5.2.2. Sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet

Denne studien fant ingen sammenheng mellom VO_{2max} og grad av intensitet under fysisk aktivitet. Dette er overraskende, siden både teori om treningslære og kliniske studier tilsier at høyere intensitet under aktivitet gir høyere VO_{2max} (Benetti, Araujo & Santos, 2010; Ciolac et al., 2010; Duscha et al., 2005; Gormley et al., 2008; Helgerud et al., 2007; Rognmo, Hetland, Helgerud, Hoff & Slordahl, 2004).

En årsak til den manglende sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet, kan være at deltakerne overvurderte sitt eget intensitetsnivå. Studier har vist at dårlig trente personer har en tendens til å vurdere intensiteten under fysisk aktivitet som høyere enn det den faktisk er (Duncan et al., 2001). Selv om effekten på VO_{2max} er større ved økende intensitet, er det vist at oksygenopptaket vil påvirkes positivt allerede ved en intensitet på 40-59% av VO_{2max} (Franklin & Swain, 2003; Gormley et al., 2008; Swain, 2005). Dette tilsvarer at aktiviteten oppleves «noe anstrengende» på Borgs skala (Borg, 1970). Deltakerne som i vår studie rapporterte at de bedrev aktivitet på en intensitet slik at de ble andpustne og svette, burde altså ha noe påvirkning på VO_{2max} . Det er derfor mulig at deltakere som oppga at de bedriver fysisk aktivitet på et intensitetsnivå som burde øke VO_{2max} , i realiteten har et lavere intensitetsnivå.

Den manglende sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet ved fysisk aktivitet kan også skyldes lav validitet på spørreskjemaet som ble brukt for å kartlegge fysisk aktivitet. Som nevnt oppgir Kurtze et al. (2008) at spørreskjemaet har akseptabel validitet for personer med høyt aktivitetsnivå. Korrelasjonskoeffisientene de oppgir er imidlertid lavere enn det som anbefales i annen litteratur. Siden de enkelte kategoriene i spørreskjemaet har lavere validitet enn den totale indeksen, er det grunn til å tvile på om intensitetsnivået til deltakerne i vår studie er målt på en valid måte. Det er også verdt å merke seg at spredningen på svarene er liten, alle utenom en person oppga enten nivå 1 eller 2 på en skala fra 1-3. Dette kan gi kunstig lav sammenheng, et fenomen kjent som restriksjon av range (Goodwin & Leech, 2006). Vi kan også se noe av det samme på spørsmålet om hvor ofte deltakerne oppga at de var fysisk aktive. Siden høyt aktivitetsnivå var et eksklusjonskriterium, er det naturlig at de aller fleste var aktive 0,1 eller 2 ganger i uken. Dermed blir det også her benyttet en begrenset del av skalaen.

I KAN2 undersøkelsen så man at det maksimale oksygenopptaket økte med økende aktivitetsnivå, til forskjell fra resultatene i denne studien. Dette kan skyldes at aktivitetsnivået i KAN2 ble målt med akselerometer og er mer valide enn våre data. Imidlertid brukte HUNT fitness samme spørreskjema som vår studie, og fant en statistisk signifikant sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og VO_{2max} . HUNT fitness studien inkluderte 4631 deltakere, og deltakerne oppgis å ha et høyere aktivitetsnivå enn den totale HUNT kohorten. Mest trolig er den manglende sammenhengen mellom VO_{2max} , intensitet under fysisk aktivitet og total fysisk aktivitet i vårt tilfelle et resultat av flere faktorer: Manglende statistisk styrke, koblet med restriksjon av range i svarene på spørreskjemaet, samt at spørreskjemaet har bedre validitet hos mer aktive personer som deltakerne i HUNT fitness. Vi vil derfor hevde at våre resultater ikke kan si noe om sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet.

5.3. Diskusjon av metode

5.3.1. Styrker

En styrke ved denne studien er at den benyttet seg av direkte måling av VO_{2max} . VO_{2max} er ansett som det beste målet på fysisk form (Aspenes et al., 2011; Fletcher et al., 2001). Resultatene vil dermed gi et mer presist inntrykk av den fysiske formen hos personer med kneartrose, enn de indirekte målene på fysisk form som er mer vanlig å anvende på denne

gruppen. Dette er også en av få studier som viser oksygenopptaket etter ulike aldersgrupper for menn og kvinner med kneartrose. Siden alder og kjønn har en høy sammenheng med VO_{2max} bidrar dette til et tydeligere bilde av formen til disse personene. Til forskjell fra tidligere studier fullførte nesten alle deltakerne (97%) VO_{2max} testen, noe som sikrer målinger også på deltakere med lavt funksjonsnivå. Dette viser i tillegg at slik testing er gjennomførbar hos personer med mild til moderat kneartrose.

En viktig forskjell på denne studien og lignende studier er forskjellen i andelen som nådde VO_{2max} i forhold til VO_{2peak} . Alle deltakerne i denne studien fikk godkjent sine målinger som VO_{2max} , mens dette ble observert «sjelden» (Philbin et al., 1995) eller hos 14% (Sutbeyaz et al., 2007) i lignende studier. Kriteriene for godkjent VO_{2max} i den førstnevnte studien inkluderte ikke en avflating av oksygenopptaket, slik som i vår studie. Dette var inkludert i den sistnevnte, men testen ble stoppet når deltakerne følte seg «generelt slitne», og ikke ved total utmattelse som i vår studie. I HUNT fitness studien oppnådde heller ikke alle deltakerne VO_{2max} , selv om tallet er vesentlig høyere, 88% (Aspenes et al., 2011). Studien inkluderte avflating av oksygenopptaket som kriterium for VO_{2max} , men hadde i tillegg krav om $RER \geq 1.05$. Dette var ikke et krav i vår studie, men anbefales som støttøkriterie for å si at personen har oppnådd VO_{2max} (Fletcher et al., 2001). Det kan derfor være grunn til å være noe forsiktig når man omtaler resultatene i denne studien som sann VO_{2max} . Vi vil fortsatt hevde at resultatene gir et presist bilde på den fysiske formen til dette utvalget.

En annen styrke ved denne studien er at VO_{2max} blir sammenlignet mot to ulike referansegrupper. Ved å sammenlikne oksygenopptaket med referansegrupper trer vi noe ut over et vanlig tverrsnittdesign, siden dette normalt ikke inkluderer en kontrollgruppe. Vi vil derfor se på hva som anbefales ved bruk av kontrollgrupper i andre observasjonelle studiedesign, som ved case- control studier. Grimes og Schultz (2005) hevder at case- og kontrollgruppen helst bør være trukket fra samme populasjon, men hvis dette ikke er mulig kan et tilfeldig utvalg av personer uten den aktuelle sykdommen fungere som kontrollgruppe. Man kan også velge å bruke en matchet kontrollgruppe, for eksempel samme alder, kjønn, utdanningsnivå og bosted, noe vi nærmer oss ved å stratifisere VO_{2max} etter kjønn og alder i denne studien. Grimes og Schultz peker også på muligheten til å bruke to ulike kontrollgrupper, slik som vi gjør i denne studien. Siden tidligere studier påpeker at oksygenopptaket til personer med kneartrose varierer i ulike land (Herbolsheimer et al., 2016), vurderer vi det som en styrke at vi benytter oss av norske referanseverdier.

Studiene som beskriver referansegruppene inneholder opplysninger om deltakernes fysiske aktivitetsnivå, KMI og utdanningsnivå, og tillater en vurdering av om gruppene er sammenlignbare. Deltakerne i denne studien er sammenlignbare med hensyn til utdanningsnivå og andel inaktive, men har høyere KMI enn begge referansegruppene. I KAN2 var deltakerne tilstrebet å være representativ for normalbefolkningen i Norge, og aktivitetsnivået ligger trolig nærmere deltakerne i vår studie enn i HUNT fitness. Vi vil derfor hevde at deltakerne i KAN2 kan fungere som en akseptabel kontrollgruppe for vår studie, mens referanseverdier fra HUNT fitness kan representere et ønskelig nivå av VO_{2max} .

Det er også en styrke at vi benyttet to ulike mål på smerte som begge utviser god validitet. Siden analysene gav samme resultat uavhengig av hvilket mål som ble benyttet, styrker dette den interne validiteten. Sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte var tilstede også når vi justerte analysene for faktorer som er vist å påvirke VO_{2max} som alder, kjønn og utdanningsnivå. Dette styrker antakelsen om at VO_{2max} har sammenheng med smerte i dette utvalget. Designet som er valgt, tverrsnitt, kan imidlertid ikke si noe om hvilken vei denne sammenhengen går. Siden alle deltakerne klarte å gjennomføre VO_{2max} testen, til forskjell fra tidligere studier som rapporterte at mange måtte avbryte, kan man spekulere i om deltakernes smertenivå var for lavt til å få en stor effektstørrelse. At vi fant en sammenheng mellom VO_{2max} og smerte selv om utvalget har moderate smerter og mild til moderat artrose styrker antakelsen om at sammenhengen er reell.

5.3.2. Svakheter

Den største svakheten i denne studien er forskjellen mellom å utføre VO_{2max} test på ergometersykkel kontra tredemølle. Testing på tredemølle er oppgitt å kunne gi mellom 5% og 20% høyere resultat enn testing på ergometersykkel, avhengig av studie (American Thoracic Society & American College of Chest Physicians, 2003; Fletcher et al., 2001; Muscat et al., 2015; Jonathan Myers et al., 1991). Antar man at deltakerne i denne studien ville økt sin VO_{2max} med 20% hvis de ble testet på tredemølle, ser vi at dette spiser opp nesten hele forskjellen mellom gruppene. Menn og kvinner med kneartrose har da høyere VO_{2max} enn KAN2 gruppen, for de fleste aldersgruppene. Sammenlignet med HUNT fitness har personer med knartrose fortsatt lavere VO_{2max} om vi legger inn 20% høyere verdier. Oksygenopptaket er da mellom 12% og 4% lavere enn HUNT fitness, for gruppene som fra før viste statistisk signifikant lavere VO_{2max} .

Siden forskjellen mellom tredemølle og ergometersykkel anslås til å være forskjellig i ulike studier, er det vanskelig å si hva den reelle forskjellen er i denne studien. Betydningen av forskjellen mellom mølle og sykkel kan belyses nærmere ved å simpelthen bruke referanseverdier fra testing på ergometersykkel. En tysk studie har samlet referanseverdier fra VO_{2max} testing på ergometersykkel av 10 090 friske menn og kvinner mellom 21 og 83 år (Rapp et al., 2018). Deltakerne ble rekruttert via årlige helsekontroller på arbeidsplassen, og besto av «white collar workers». Studien ekskluderte personer med «akutte plager», uten at dette beskrives nærmere. Personer med ustabil hjertesykdom, akutte infeksjoner og «ortopediske hemninger» gjennomførte heller ikke testingen. Når vi sammenliknet våre data med disse, så vi en forskjell i VO_{2max} på under 5% for alle kjønn- og aldersgrupper. Dette var med unntak av gruppen med kvinner fra 40-49 år, som hadde 18,5% lavere VO_{2max} enn de tyske referanseverdiene.

En trolig forklaring på likheten mellom friske tyskere og nordmenn med kneartrose er at forskjellen mellom tredemølle og ergometersykkel i vår studie er i øvre del av det normale spekteret mellom 5% og 20%. Om dette stemmer vil det si at forskjellen i VO_{2max} mellom personer med kneartrose og friske jevnaldrende som vi fant i denne studien, i realiteten kan tilskrives forskjellen mellom testing på tredemølle og ergometersykkel. Det kan imidlertid være grunn til å vurdere om tyske data lar seg overføre til Norge. Herbolsheimer et al. (2016) fant at aktivitetsnivået blant artrosepasienter var ulikt i 6 europeiske land, og tilskriver dette forhold som blant annet ulikt politisk fokus på fysisk aktivitet, variasjoner i sosiale forhold og miljømessige faktorer som tilrettelegging for gang og sykkel. Forfatterne anbefaler derfor at det tas nasjonale hensyn ved forskning på området.

Det kan også være at oksygenopptaket til tyskerne er kunstig lavt siden majoriteten av deltakerne hadde en stillesittende jobb, men de var samtidig lettere og røykte mindre enn normalbefolkningen i Tyskland. Imidlertid kan en så stor studiepopulasjon inkludere en del personer med kneartrose, forfatterne oppgir kun at deltakerne var fri for «akutte plager».

En annen svakhet er at denne studien ekskluderte deltakere som bedrev systematisk treningsaktivitet mer enn to ganger i uken. Vi ekskluderer dermed personer som i utgangspunktet har et anbefalt eller høyt aktivitetsnivå, men også personer med kneartrose som har økt sitt aktivitetsnivå fordi de har oppdaget at aktivitet hjelper, eller er under behandling som inkluderer trening to ganger i uken. Man kan anta at den fysiske formen til disse personene vil være høyere enn deltakerne i vår studie. Derfor kan resultatene skyldes at

vi rett og slett sammenlignet en lite aktiv gruppe med en mer aktiv gruppe, selv om målet var å sammenligne personer med og uten kneartrose.

Totalt hadde 61 deltakere i denne studien gyldige målinger av VO_{2max} . Om dette er nok til å gi et godt bilde av gjennomsnittlig VO_{2max} i populasjonen kan diskuteres. Ved å se på størrelsen av konfidensintervallet rundt gjennomsnittlig VO_{2max} , kan vi danne oss et bilde av om et større utvalg ville gitt et mer presist mål på den fysiske formen i populasjonen. Siden konfidensintervallet bestemmes av variasjonen i målingene og antall deltakere, vil et høyere antall deltakere kunne gi et smalere konfidensintervall, gitt at variasjonen er konstant (Bjørndal & Hofoss, 2004).

Gjennomsnittlig VO_{2max} for hele gruppen i denne studien var 28.9 ml/kg/min, med et 95% konfidensintervall mellom 27.4 og 30.4. Dette vil si at den gjennomsnittlige VO_{2max} til populasjonen ligger et sted mellom disse tallene, med 95% sikkerhet. Med variasjonen vi hadde i våre målinger er altså 61 personer nok til å gi et rimelig godt bilde av gjennomsnittet i populasjonen.

Etter stratifisering på kjønn og alder endte vi imidlertid opp med grupper på 4 til 15 personer. For noen av aldersgruppene var antall deltakere mange nok (og variansen liten nok) til at de gir et godt bilde på gjennomsnittet i populasjonen, ut fra et 95% konfidensintervall. For eksempel var konfidensintervallet relativt smalt i gruppen menn 50-59 år, som besto av 15 personer (gjennomsnittlig VO_{2max} 31.0 ml/kg/min, 95% KI: 28.7 , 33.3). Andre kjønn- og aldersgrupper var mer problematiske, for eksempel for menn i alderen 40-49 år. Median VO_{2max} var her 35.6 ml/kg/min. Det er mulig å regne ut konfidensintervallet også for medianverdier, da basert på rangordning av observasjonene (Hazra, 2017). For menn mellom 40-49 år viser denne utregningen at den laveste grensen for et 95% konfidensintervall ligger ved den laveste observasjonen, og den høyeste grensen ligger ved den syvende høyeste observasjonen. Siden gruppen besto av 7 personer blir dette identisk med min- og maksverdiene, mellom 23.8 og 44.3. Vi vet altså ikke noe mer om det sanne gjennomsnittet hos denne gruppen i populasjonen, annet enn at det med 95% sannsynlighet befinner seg mellom disse verdiene. Det var derfor for få deltakere (eller for stor varians) i denne gruppen til å gi et presist bilde av den fysiske formen til menn med kneartrose i alderen 40-49 år. En svakhet ved denne studien er derfor få deltakere i flere av aldersgruppene.

Et 95% konfidensintervall angir innenfor hvilket område gjennomsnittet for populasjonen kan ligge, med 95% sikkerhet. En viktig presisering er at populasjonen i vårt tilfelle er definert ut i

fra inklusjons- og eksklusjonskriterier. I neste avsnitt vil vi diskutere hvorvidt denne populasjonen kan sies å være alle personer med kneartrose, eller en mer definert gruppe.

5.3.3. Generaliserbarhet

Denne studiens resultater tilsier at deltakerne hadde lavere VO_{2max} enn friske jevnaldrende, selv om problematikken med tredemølle/ ergometersyssel og antall deltakere gjør at en slik konklusjonen bør trekkes med varsomhet. Uavhengig av denne konklusjonen er det viktig å se på hvorvidt deltakerne i denne studien kan sies å representere andre personer med kneartrose. Vi vil i følgende avsnitt belyse faktorer som påvirker hvorvidt resultatene fra denne studien kan generaliseres til andre personer med kneartrose.

Inklusjonskriteriene til denne studien var alder mellom 35 og 70 år, artrose grad 2 eller 3 på KL skala samt symptomatisk artrose. De inkluderte deltakerne hadde alle en alder mellom 40 og 70 år. Dette favner en stor aldersgruppe hvor forekomsten av kneartrose i befolkningen er betydelig, men det er viktig å være klar over at man ekskluderer personer over 70 år, en aldergruppe hvor forekomsten øker ytterligere (Grotle et al., 2008). Gjennom å inkludere personer med artrose grad 2 eller 3 på KL skala favner man også en vanlig artrosepasient, men igjen er det viktig å være klar over at de mest alvorlige tilfellene blir utelatt. Et godt argument for å benytte et slikt inklusjonskriterium er at det antakeligvis er disse som vil kunne ha best nytte av trening, og slikt sett kan representere en vanlig pasient med stort potensiale for konservativ behandling. Deltakerne i denne studien ble ekskludert hvis de bedrev systematisk treningsaktivitet mer enn to ganger i uken. Med bakgrunn i studier som finner et lavt aktivitetsnivå hos personer med kneartrose, er det nærliggende å tro at deltakerne i denne studien er representative for aktivitetsnivået til en stor del av populasjonen med kneartrose, og spesielt de som er lite fysisk aktive. Resultatene fra denne studien kan dermed ikke sies å være representative for alle personer med kneartrose, men kan generaliseres til å gjelde lite aktive personer < 70 år med mild til moderat kneartrose.

5.3.4. Hva kunne vært gjort annerledes?

Denne studien beskriver den fysiske formen til personer med kneartrose, og viser en sammenheng mellom VO_{2max} og smerte hos denne gruppen. Studien har imidlertid svakheter som gjør det vanskelig å trekke noen god slutning om hvorvidt deres fysiske form i realiteten var lavere enn friske jevnaldrende. På bakgrunn av disse svakheter vil det i dette avsnittet diskuteres forhold som kunne bidratt til en klarere konklusjon, og hvordan generaliserbarheten kunne vært bedret.

Ved å utføre en tverrsnittstudie designet spesifikt for å undersøke VO_{2max} hos personer med kneartrose kunne man hatt færre eksklusjonskriterier enn ved en RCT. Slik ville generaliserbarheten til resultatene kunne bedres. Flere deltakere ville medført økt statistisk styrke, spesielt er det ønskelig med flere deltakere i aldergruppen kvinner 40-49 år. For å besvare hvorvidt personer med kneartrose faktisk har lavere VO_{2max} enn friske jevnaldrende, ville det også vært ønskelig å bruke en matchet kontrollgruppe. Dette ville gjort det lettere å justere for konfunderende faktorer. Kanskje viktigst er det at testprosedyren burde vært lik for begge gruppene. Et case-kontroll design fyller flere av disse kriteriene, og kan være en mulighet for fremtidige studier.

5.3.5. Risiko for type 1 og type 2 feil i denne studien

Type 1 feil vil si å trekke en falsk positiv konklusjon. I denne oppgaven vil det være en type 1 feil om vi konkluderer med at det er forskjell i VO_{2max} mellom gruppene dersom det i realiteten ikke finnes noen forskjell. Vi har gjennom å velge et signifikansnivå på $p < 0.05$ definert på forhånd hvor stor risiko for type 1 feil vi er villige til å ta. Med et slikt signifikansnivå vil man kunne begå type 1 feil i ett av 20 tilfeller (Bjørndal & Hofoss, 2004), eller i 5% av tilfellene. Andre faktorer kan også påvirke sjansen for å begå type 1 feil. Lav reliabilitet på målinger kan medføre blant annet type 1 feil. I vårt tilfelle ble de to gruppens VO_{2max} målt med forskjellige metoder, og dette kan resultere i lav reliabilitet. Brudd på forutsetningene for å utføre statistiske tester kan også medføre typefeil. Flere av forutsetningene er til en viss grad avhengig av skjønn, og visuell inspeksjon av scatterplot og histogram ble gjort av en person med lite erfaring i slike vurderinger.

Sjansen for type 1 feil er også tilstede om vi sier at det er en sammenheng mellom VO_{2max} og smerte. I dette tilfellet er den indre validiteten vurdert som god for begge mål, de statistiske forutsetningene for t-test er ikke brutt og vi benytter et signifikansnivå på 0.05. Vi vurderer derfor sjansen for å begå type 1 feil som liten i dette tilfellet.

Et tydelig eksempel på type 1 feil vil være å si at det er sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet ved fysisk aktivitet. P-verdien tilsier her at sjansen for at denne sammenhengen er tilfeldig, er over 20%, noe vi på forhånd definerte som uakseptabelt høyt. Siden vi i dette tilfellet benytter oss av et spørreskjema med tvilsom validitet, står vi imidlertid i fare for å begå en type 2 feil.

Type 2 feil er feil som gir falske negative svar. Dersom det i realiteten er en sammenheng mellom VO_{2max} og intensitet men vi konkluderer motsatt, begår vi en slik feil. Sjansen for

dette er tilstede. Lav intern validitet kan gi både type 1 og type 2 feil, og spørreskjemaet vi benyttet har tvilsom validitet. Flere faktorer påvirker sjansen for type 2 feil, blant annet antall deltakere i studien. Studier med få deltakere og dermed lav statistisk styrke vil ha vanskeligheter med å oppnå et signifikansnivå under 0.05, selv om sammenhengen mellom to variabler er reell. Det kan tenkes at sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet ville blitt statistisk signifikant hvis man hadde undersøkt flere deltakere. Dette støttes av at HUNT fitness studien fant en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og fysisk aktivitetsnivå målt med samme spørreskjema. En viktig forskjell er at HUNT fitness studien inkluderte betydelig flere deltakere.

5.4. Kliniske implikasjoner

De metodiske utfordringene i denne studien gjør at det er liten grunn til å hevde at personer med kneartrose har lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen i Norge, representert ved deltakerne i KAN2. Vi vil allikevel hevde at det er sannsynlig at personer med kneartrose har lavere VO_{2max} enn friske aktive i Norge, representert ved deltakerne i HUNT fitness.

Et viktig spørsmål er om dette kun er av statistisk interesse, eller om forskjellen er stor nok til å ha en klinisk betydning. Deltakerne i denne studien har ikke lavt nok oksygenopptak til å befinne seg i gruppen med høy risiko for sykdom og død ($VO_{2max} < 17.5$ ml/kg/min), ifølge Myers et al. (2002). I studien som referanseverdiene for friske aktive er hentet fra, oppgis det på den annen side at kvinner med VO_{2max} under 35.1 ml/kg/min og menn med VO_{2max} under 44.2 ml/kg/min hadde 5 og 8 ganger høyere risiko for opphopning av kardiovaskulære risikofaktorer (Aspenes et al., 2011). I vår studie lå alle menn og kvinner under denne grensen. Dette indikerer at deltakerne i vår studie bør øke sin VO_{2max} for å redusere risikoen for hjerte-karsykdom.

Dette er et argument som i realiteten kan brukes for nesten alle personer; økt VO_{2max} gir mindre risiko for komorbiditet. Personer med kneartrose står imidlertid i en spesiell posisjon, siden aerob trening for å oppnå bedre VO_{2max} også vil kunne virke positivt for smerte ved kneartrose. Gjennom virkningsmekanismer som bedret proprioepsjon, bedre bruskhelse og reduksjon av kroppsvekt kan smerter i kneleddet bli mindre ved aerob trening. Slik vil disse personene ha dobbel effekt av å trene for å oppnå økt VO_{2max} ; de vil både kunne minske risikoen for hjerte-karsykdom og få reduserte knesmerter av samme tiltak. Denne studien

viser imidlertid viktigheten av at målet bør være å øke den fysiske formen, ikke bare bedrive aerob trening for knesmertene sin del.

Denne studien fant en sammenheng mellom fysisk form og smerte hos personer med kneartrose. Selv om et tverrsnittdesign ikke kan forklare kausalitet, er det støtte i litteraturen for at smerte kan medføre lavere aktivitetsnivå med påfølgende reduksjon av fysisk form hos disse personene. Å forhindre at en person med kneartrose reduserer sitt aktivitetsnivå på grunn av smerte bør være svært høyt prioritert, gitt de negative konsekvensene av lavt oksygenopptak. Helsepersonell bør derfor legge enda større vekt på å formidle at fysisk aktivitet ikke forverrer kneartrose, og at noe smerte under aktivitet ikke er farlig. Om en person med knesmerter klarer å bevare (eller øke) sitt fysiske aktivitetsnivå på tross av smerter, kan dette potensielt ha større påvirkning på helsen til denne personen enn reduksjon i smerte.

Resultatene fra denne studien viste imidlertid at smerte kun forklarte en begrenset del av deltakernes fysiske form, ca. 9%. Analysen som tok høyde for alder, kjønn og utdanningsnivå i tillegg til smerte kunne forklare en langt høyere andel, men fortsatt er rundt 50% av deltakernes fysiske form predikert av andre faktorer. Dette kan bety at den fysiske formen i hovedsak kan forklares av de samme faktorene hos personer med og uten kneartrose. Det vil derfor være viktig å undersøke hvilke faktorer som påvirker aktivitetsnivået og dermed fysisk form hos den enkelte, uavhengig av diagnose. Det er ikke sikkert at personer med kneartrose trenger andre tiltak for å øke sin fysiske form enn friske.

Metodiske hensyn gjør at denne studien ikke kan si noe om sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet hos personer med kneartrose. Det er allikevel trolig at flere av deltakerne i denne studien overvurderte sin intensitet under fysisk aktivitet. Dette er antakelig mer et resultat av at dårlig trente tenderer til å overrapportere intensiteten, enn av at deltakerne hadde kneartrose. Imidlertid er det ekstra uheldig om personer med kneartrose tror de trener hardere enn de faktisk gjør. De vil da ha mindre grunn til å trene for å øke den fysiske formen, og gå glipp av både helsefordelene ved økt VO_{2max} og smertereduksjonen som treningen kan gi.

Behandlere bør derfor teste fysisk form hos personer med kneartrose, selv om ikke avansert måleutstyr er tilgjengelig i klinikken. Nesten enhver form for utholdenhetstest vil raskt gi svar på om personen bedriver fysisk aktivitet med høy nok intensitet til å påvirke VO_{2max} . Dette kan være en vekker for en person som selv tror intensitetsnivået er høyt. Helsepersonell bør uansett være nøye med å presisere hva som er et høyt nok intensitetsnivå når det gis råd om aktivitet til personer med kneartrose.

6. Konklusjon

Primærmålet til denne studien var å undersøke om personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske jevnaldrende. Kunnskapen om dette har tidligere basert seg nesten utelukkende på indirekte mål av fysisk form, derfor valgte vi å undersøke dette ved å bruke direkte måling av maksimalt oksygenopptak.

Deltakerne i denne studien hadde mellom 3% og 27% lavere VO_{2max} enn normalbefolkningen, og mellom 19% og 36% lavere VO_{2max} enn friske aktive. Forskjellen var statistisk signifikant for de fleste kjønn- og aldersgrupper, og indikerer at personer med kneartrose har lavere fysisk form enn friske jevnaldrende. Studien hadde imidlertid få deltakere og sammenliknet resultater fra testing på ergometersykkel opp mot referanseverdier fra testing på tredemølle, og resultatene bør sees i lys av dette.

Sekundærmålet til denne studien var å se på sammenhengen mellom VO_{2max} og smerte, og VO_{2max} og intensitet under fysisk aktivitet hos personer med kneartrose. Tidligere studier har rapportert motstridende resultater om hvorvidt smerte har betydning for intensitetsnivå og fysisk aktivitetsnivå hos disse personene.

Resultatene fra denne studien viste en statistisk signifikant sammenheng mellom VO_{2max} og smerte, målt både på numerisk skala og underkategorien smerte på KOOS. Grunnet få deltakere og lav validitet på spørreskjemaet som måler intensitet under fysisk aktivitet, kan denne studien ikke si noe om sammenhengen mellom VO_{2max} og intensitet. Det er imidlertid trolig at flere deltakere i denne studien overvurderte sin intensitet under fysisk aktivitet.

I lys av disse resultatene bør det legges stor innsats i å informere om at fysisk aktivitet ikke er skadelig for leddet, slik at personer med kneartrose opprettholder eller øker sitt fysiske aktivitetsnivå selv om de har smerte. Helsepersonell bør også være nøye med å presisere hva som er et høyt nok intensitetsnivå når det gis råd om aktivitet til disse personene.

Resultatene i denne studien kan indikere at forskjellen i VO_{2max} mellom personer med kneartrose og friske er mindre enn tidligere antatt. Denne hypotesen kan danne grunnlag for videre forskning på området. Det anbefales at fremtidige studier benytter like testprosedyrer for begge grupper, og inkluderer personer med både høyt og lavt fysisk aktivitetsnivå.

7. Referanseliste

- Aadahl, M., Kjær, M. & Jørgensen, T. (2007). Perceived exertion of physical activity: Negative association with self-rated fitness (Vol. 35, s. 403-409).
- Alberti, K. G. & Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15(7), 539-553. doi: 10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s
- Altman, R., Asch, E., Bloch, D., Bole, G., Borenstein, D., Brandt, K., . . . et al. (1986). Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*, 29(8), 1039-1049.
- American Thoracic Society & American College of Chest Physicians. (2003). ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 167(2), 211-277. doi: 10.1164/rccm.167.2.211
- An, B., Dai, K., Zhu, Z., Wang, Y., Hao, Y., Tang, T. & Yan, H. (2008). Baduanjin alleviates the symptoms of knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med*, 14(2), 167-174. doi: 10.1089/acm.2007.0600
- Anderssen, S., Hansen, B. H., Kolle, E., Lohne--Seiler, H., Edvardsen, E., Holme, I., . . . Jakobsen, J. E. (2010). *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge : resultater fra en kartlegging i 2009-2010* (Rapport / Helsedirektoratet).
- Anderssen, S., Hansen, B. H., Kolle, E., Steene-Johannessen, J., Børsheim, E., Holme, I., . . . Jakobsen, J. E. (2009). *Fysisk aktivitet blant voksne og eldre i Norge : resultater fra en kartlegging i 2008 og 2009* (Rapport (Helsedirektoratet)). Oslo: Helsedirektoratet.
- Andersson, E. A., Lundahl, G., Wecke, L., Lindblom, I. & Nilsson, J. (2011). Maximal aerobic power versus performance in two aerobic endurance tests among young and old adults. *Gerontology*, 57(6), 502-512. doi: 10.1159/000329174
- Andriacchi, T. P., Mundermann, A., Smith, R. L., Alexander, E. J., Dyrby, C. O. & Koo, S. (2004). A framework for the in vivo pathomechanics of osteoarthritis at the knee. *Ann Biomed Eng*, 32(3), 447-457.
- Andrianakos, A. A., Kontelis, L. K., Karamitsos, D. G., Aslanidis, S. I., Georgountzos, A. I., Kaziolas, G. O., . . . Dantis, P. C. (2006). Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*, 33(12), 2507-2513.
- Apold, H., Meyer, H. E., Nordsletten, L., Furnes, O., Baste, V. & Flugsrud, G. B. (2014). Risk factors for knee replacement due to primary osteoarthritis, a population based, prospective cohort study of 315,495 individuals. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15(1), 217. doi: 10.1186/1471-2474-15-217
- Aspenes, S. T., Nilsen, T. I., Skaug, E. A., Bertheussen, G. F., Ellingsen, O., Vatten, L. & Wisloff, U. (2011). Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*, 43(8), 1465-1473. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820ca81c
- Astrand, I. (1960). Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand Suppl*, 49(169), 1-92.
- Bade, M. J., Kohrt, W. M. & Stevens-Lapsley, J. E. (2010). Outcomes before and after total knee arthroplasty compared to healthy adults. *J Orthop Sports Phys Ther*, 40(9), 559-567. doi: 10.2519/jospt.2010.3317
- Bagge, E., Bjelle, A., Valkenburg, H. A. & Svanborg, A. (1992). Prevalence of radiographic osteoarthritis in two elderly European populations. *Rheumatol Int*, 12(1), 33-38.

- Baker, K., Grainger, A., Niu, J., Clancy, M., Guerhazi, A., Crema, M., . . . Felson, D. T. (2010). Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis*, 69(10), 1779-1783. doi: 10.1136/ard.2009.121426
- Balady, G. J., Arena, R., Sietsema, K., Myers, J., Coke, L., Fletcher, G. F., . . . Milani, R. V. (2010). Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 122(2), 191-225. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181e52e69
- Beckwée, D., Vaes, P., Cnudde, M., Swinnen, E. & Bautmans, I. (2013). Osteoarthritis of the knee: Why does exercise work? A qualitative study of the literature. *Ageing Research Reviews*, 12(1), 226-236. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2012.09.005>
- Bedson, J. & Croft, P. R. (2008). The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord*, 9, 116. doi: 10.1186/1471-2474-9-116
- Beltz, N. M., Gibson, A. L., Janot, J. M., Kravitz, L., Mermier, C. M. & Dalleck, L. C. (2016). Graded Exercise Testing Protocols for the Determination of VO₂max: Historical Perspectives, Progress, and Future Considerations. *Journal of Sports Medicine*, 2016, 3968393. doi: 10.1155/2016/3968393
- Benetti, M., Araujo, C. L. & Santos, R. Z. (2010). Cardiorespiratory fitness and quality of life at different exercise intensities after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*, 95(3), 399-404.
- Bennell, K., Hinman, R. S., Wrigley, T. V., Creaby, M. W. & Hodges, P. (2011). Exercise and osteoarthritis: cause and effects. *Compr Physiol*, 1(4), 1943-2008. doi: 10.1002/cphy.c100057
- Bennell, K. L., Wrigley, T. V., Hunt, M. A., Lim, B.-W. & Hinman, R. S. (2013). Update on the Role of Muscle in the Genesis and Management of Knee Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 39(1), 145-176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2012.11.003>
- Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(1), 16-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- Berenbaum, F., Eymard, F. & Houard, X. (2013). Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*, 25(1), 114-118. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414
- Bhatia, D., Bejarano, T. & Novo, M. (2013). Current interventions in the management of knee osteoarthritis. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 5(1), 30-38. doi: 10.4103/0975-7406.106561
- Bhattacharyya, T., Gale, D., Dewire, P., Totterman, S., Gale, M. E., McLaughlin, S., . . . Felson, D. T. (2003). The clinical importance of meniscal tears demonstrated by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*, 85-a(1), 4-9.
- Bjørndal, A. & Hofoss, D. (2004). *Statistikk for helse- og sosialfagene* (2. utg. utg.). Oslo: Gyldendal akademisk.
- Borg, G. (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med*, 2(2), 92-98.
- Boyan, B. D., Tosi, L. L., Coutts, R. D., Enoka, R. M., Hart, D. A., Nicoletta, D. P., . . . Resnick, E. (2013). Addressing the gaps: sex differences in osteoarthritis of the knee. *Biology of Sex Differences*, 4, 4-4. doi: 10.1186/2042-6410-4-4
- Brinjikji, W., Luetmer, P. H., Comstock, B., Bresnahan, B. W., Chen, L. E., Deyo, R. A., . . . Jarvik, J. G. (2015). Systematic Literature Review of Imaging Features of Spinal Degeneration in Asymptomatic Populations. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(4), 811-816. doi: 10.3174/ajnr.A4173

- Brodal, P. (2005). [The neurobiology of pain]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 125(17), 2370-2373.
- Brodal, P. (2017). A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scand J Pain*, 15, 140-147. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.03.001
- Bryce, T. N., Budh, C. N., Cardenas, D. D., Dijkers, M., Felix, E. R., Finnerup, N. B., . . . Widerstrom-Noga, E. (2007). Pain after spinal cord injury: an evidence-based review for clinical practice and research. Report of the National Institute on Disability and Rehabilitation Research Spinal Cord Injury Measures meeting. *J Spinal Cord Med*, 30(5), 421-440.
- Cataneo, D. C., Kobayasi, S., Carvalho, L. R., Paccanaro, R. C. & Cataneo, A. J. (2010). Accuracy of six minute walk test, stair test and spirometry using maximal oxygen uptake as gold standard. *Acta Cir Bras*, 25(2), 194-200.
- Chen, C. T., Burton-Wurster, N., Lust, G., Bank, R. A. & Tekoppele, J. M. (1999). Compositional and metabolic changes in damaged cartilage are peak-stress, stress-rate, and loading-duration dependent. *J Orthop Res*, 17(6), 870-879. doi: 10.1002/jor.1100170612
- Ciolac, E. G., Bocchi, E. A., Bortolotto, L. A., Carvalho, V. O., Greve, J. M. & Guimaraes, G. V. (2010). Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res*, 33(8), 836-843. doi: 10.1038/hr.2010.72
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 2011). (J. Higgins & S. Green (Red.)). Hentet fra www.handbook.cochrane.org
- Collins, N. J., Prinsen, C. A., Christensen, R., Bartels, E. M., Terwee, C. B. & Roos, E. M. (2016). Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): systematic review and meta-analysis of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage*, 24(8), 1317-1329. doi: 10.1016/j.joca.2016.03.010
- Conway, J. M., Seale, J. L., Jacobs, D. R., Jr., Irwin, M. L. & Ainsworth, B. E. (2002). Comparison of energy expenditure estimates from doubly labeled water, a physical activity questionnaire, and physical activity records. *Am J Clin Nutr*, 75(3), 519-525.
- Craig, L. C., Marshall, L. A., Sjöström, E. M., Bauman, L. A., Booth, E. M., Ainsworth, F. B., . . . Oja, F. P. (2003). International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(8), 1381-1395. doi: 10.1249/01.MSS.0000078924.61453.FB
- Cuschieri, J., Rivers, E. P., Donnino, M. W., Katilius, M., Jacobsen, G., Nguyen, H. B., . . . Horst, H. M. (2005). Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Medicine*, 31(6), 818-822. doi: 10.1007/s00134-005-2602-8
- Davis, M. A., Ettinger, W. H., Neuhaus, J. M. & Mallon, K. P. (1991). Knee osteoarthritis and physical functioning: evidence from the NHANES I Epidemiologic Followup Study. *J Rheumatol*, 18(4), 591-598.
- Day, J. R., Rossiter, H. B., Coats, E. M., Skasick, A. & Whipp, B. J. (2003). The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue. *J Appl Physiol* (1985), 95(5), 1901-1907. doi: 10.1152/jappphysiol.00024.2003
- de Groot, I. B., Bussmann, H. J., Stam, H. J. & Verhaar, J. A. (2008). Small Increase of Actual Physical Activity 6 Months After Total Hip or Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 466(9), 2201. doi: 10.1007/s11999-008-0315-3
- de Groot, I. B., Bussmann, J. B., Stam, H. J. & Verhaar, J. A. (2008). Actual everyday physical activity in patients with end-stage hip or knee osteoarthritis compared with healthy controls. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(4), 436-442. doi: 10.1016/j.joca.2007.08.010

- Dobson, F., Hinman, R. S., Roos, E. M., Abbott, J. H., Stratford, P., Davis, A. M., . . . Bennell, K. L. (2013). OARSI recommended performance-based tests to assess physical function in people diagnosed with hip or knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(8), 1042-1052. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.002
- Dominick, K. L., Ahern, F. M., Gold, C. H. & Heller, D. A. (2004). Health-related quality of life and health service use among older adults with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 51(3), 326-331. doi: 10.1002/art.20390
- Duncan, G. E., Sydemann, S. J., Perri, M. G., Limacher, M. C. & Martin, A. D. (2001). Can sedentary adults accurately recall the intensity of their physical activity? *Prev Med*, 33(1), 18-26. doi: 10.1006/pmed.2001.0847
- Dunlop, D. D., Song, J., Semanik, P. A., Chang, R. W., Sharma, L., Bathon, J. M., . . . Hootman, J. M. (2011). Objective physical activity measurement in the Osteoarthritis Initiative: Are guidelines being met? *Arthritis and rheumatism*, 63(11), 3372-3382. doi: 10.1002/art.30562
- Dunn, W. R., Kuhn, J. E., Sanders, R., An, Q., Baumgarten, K. M., Bishop, J. Y., . . . Wright, R. W. (2014). Symptoms of pain do not correlate with rotator cuff tear severity: a cross-sectional study of 393 patients with a symptomatic atraumatic full-thickness rotator cuff tear. *J Bone Joint Surg Am*, 96(10), 793-800. doi: 10.2106/jbjs.l.01304
- Duscha, B. D., Slentz, C. A., Johnson, J. L., Houmard, J. A., Bensimhon, D. R., Knetzger, K. J. & Kraus, W. E. (2005). Effects of exercise training amount and intensity on peak oxygen consumption in middle-age men and women at risk for cardiovascular disease. *Chest*, 128(4), 2788-2793. doi: 10.1378/chest.128.4.2788
- Edd, S. N., Giori, N. J. & Andriacchi, T. P. (2015). The role of inflammation in the initiation of osteoarthritis after meniscal damage. *J Biomech*, 48(8), 1420-1426. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.035
- El-Tawil, S., Arendt, E. & Parker, D. (2016). Position statement: the epidemiology, pathogenesis and risk factors of osteoarthritis of the knee. *Journal of ISAKOS: Joint Disorders & Orthopaedic Sports Medicine*, 1(4), 219. doi: 10.1136/jisakos-2015-000002
- Englund, M. (2009). The role of the meniscus in osteoarthritis genesis. *Med Clin North Am*, 93(1), 37-43, x. doi: 10.1016/j.mcna.2008.08.005
- Englund, M., Guermazi, A. & Lohmander, S. L. (2009). The role of the meniscus in knee osteoarthritis: a cause or consequence? *Radiol Clin North Am*, 47(4), 703-712. doi: 10.1016/j.rcl.2009.03.003
- Escalante, Y., Garcia-Hermoso, A. & Saavedra, J. M. (2011). Effects of exercise on functional aerobic capacity in lower limb osteoarthritis: a systematic review. *J Sci Med Sport*, 14(3), 190-198. doi: 10.1016/j.jsams.2010.10.004
- Ettinger, W. H., Jr., Burns, R., Messier, S. P., Applegate, W., Rejeski, W. J., Morgan, T., . . . Craven, T. (1997). A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *Jama*, 277(1), 25-31.
- Felson, D. T., Chaisson, C. E., Hill, C. L., Totterman, S. M., Gale, M. E., Skinner, K. M., . . . Gale, D. R. (2001). The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*, 134(7), 541-549.
- Felson, D. T., Naimark, A., Anderson, J., Kazis, L., Castelli, W. & Meenan, R. F. (1987). The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*, 30(8), 914-918.
- Felson, D. T., Niu, J., Guermazi, A., Roemer, F., Aliabadi, P., Clancy, M., . . . Nevitt, M. C. (2007). Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow

- lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 56(9), 2986-2992. doi: 10.1002/art.22851
- Fernandes, L., Hagen, K. B., Bijlsma, J. W., Andreassen, O., Christensen, P., Conaghan, P. G., . . . Vliet Vlieland, T. P. (2013). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 72(7), 1125-1135. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745
- Ferreira-Valente, M. A., Pais-Ribeiro, J. L. & Jensen, M. P. (2011). Validity of four pain intensity rating scales. *PAIN®*, 152(10), 2399-2404. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.07.005>
- Fibel, K. H., Hillstrom, H. J. & Halpern, B. C. (2015). State-of-the-Art management of knee osteoarthritis. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*, 3(2), 89-101. doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.89
- Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*: SAGE Publications.
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., . . . Bazzarre, T. (2001). Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104(14), 1694-1740.
- Flugsrud, G., Nordsletten, L., Reinholt, F., Risberg, M., Rydevik, K. & Uhlig, T. (2010). Artrose. *Tidsskrift for Den norske legeförening*, 130(21), 2136-2140. doi: 10.4045/tidsskr.09.1054
- Fowler-Brown, A., Kim, D. H., Shi, L., Marcantonio, E., Wee, C. C., Shmerling, R. H. & Leveille, S. (2015). The Mediating Effect of Leptin on the Relationship Between Body Weight and Knee Osteoarthritis in Older Adults. *Arthritis & Rheumatology*, 67(1), 169-175. doi: 10.1002/art.38913
- Franklin, B. A. & Swain, D. P. (2003). New insights on the threshold intensity for improving cardiorespiratory fitness. *Prev Cardiol*, 6(3), 118-121.
- Fransen, M., McConnell, S., Harmer, A. R., Van der Esch, M., Simic, M. & Bennell, K. L. (2015). Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, Cd004376. doi: 10.1002/14651858.CD004376.pub3
- Freedson, P. & Miller, K. (2000). Objective monitoring of physical activity using motion sensors and heart rate. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 71(2), 21-29. doi: 10.1080/02701367.2000.11082782
- Fukutani, N., Iijima, H., Aoyama, T., Yamamoto, Y., Hiraoka, M., Miyano, K., . . . Matsuda, S. (2016). Knee pain during activities of daily living and its relationship with physical activity in patients with early and severe knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 35(9), 2307-2316. doi: 10.1007/s10067-016-3251-8
- Glyn-Jones, S., Palmer, A. J. R., Agricola, R., Price, A. J., Vincent, T. L., Weinans, H. & Carr, A. J. (2015). Osteoarthritis. *The Lancet*, 386(9991), 376-387. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3)
- Goodwin, L. D. & Leech, N. L. (2006). Understanding Correlation: Factors that Affect the Size of r. *Journal of Experimental Education*, 74(3), 251-266.
- Gormley, S. E., Swain, D. P., High, R., Spina, R. J., Dowling, E. A., Kotipalli, U. S. & Gandrakota, R. (2008). Effect of intensity of aerobic training on VO2max. *Med Sci Sports Exerc*, 40(7), 1336-1343. doi: 10.1249/MSS.0b013e31816c4839
- Gossec, L., Jordan, J. M., Mazuca, S. A., Lam, M. A., Suarez-Almazor, M. E., Renner, J. B., . . . Maillefert, J. F. (2008). Comparative evaluation of three semi-quantitative radiographic grading techniques for knee osteoarthritis in terms of validity and reproducibility in 1759 X-rays: report of the OARSI-OMERACT task force. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(7), 742-748. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.021

- Greene, M. A. & Loeser, R. F. (2015). Aging-related Inflammation in Osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 23(11), 1966-1971. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.008
- Grimes, D. A. & Schulz, K. F. (2005). Compared to what? Finding controls for case-control studies. *The Lancet*, 365(9468), 1429-1433. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66379-9
- Grotle, M., Hagen, K. B., Natvig, B., Dahl, F. A. & Kvien, T. K. (2008). Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway. *J Rheumatol*, 35(4), 677-684.
- Guccione, A. A., Felson, D. T., Anderson, J. J., Anthony, J. M., Zhang, Y., Wilson, P. W., . . . Kannel, W. B. (1994). The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health*, 84(3), 351-358.
- Gyurcsik, N. C., Brawley, L. R., Spink, K. S., Brittain, D. R., Fuller, D. L. & Chad, K. (2009). Physical activity in women with arthritis: examining perceived barriers and self-regulatory efficacy to cope. *Arthritis Rheum*, 61(8), 1087-1094. doi: 10.1002/art.24697
- Haapala, J., Arokoski, J. P., Hyttinen, M. M., Lammi, M., Tammi, M., Kovanen, V., . . . Kiviranta, I. (1999). Remobilization does not fully restore immobilization induced articular cartilage atrophy. *Clin Orthop Relat Res*(362), 218-229.
- Hagiwara, Y., Ando, A., Chimoto, E., Saijo, Y., Ohmori-Matsuda, K. & Itoi, E. (2009). Changes of articular cartilage after immobilization in a rat knee contracture model. *J Orthop Res*, 27(2), 236-242. doi: 10.1002/jor.20724
- Hame, S. L. & Alexander, R. A. (2013). Knee osteoarthritis in women. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 6(2), 182-187. doi: 10.1007/s12178-013-9164-0
- Hanna, F. S., Teichtahl, A. J., Wluka, A. E., Wang, Y., Urquhart, D. M., English, D. R., . . . Cicuttini, F. M. (2009). Women have increased rates of cartilage loss and progression of cartilage defects at the knee than men: a gender study of adults without clinical knee osteoarthritis. *Menopause*, 16(4), 666-670.
- Hansen, B. H., Anderssen, S. A., Steene-Johannessen, J., Ekelund, U., Nilsen, A. K., Dehli Andersen, I., . . . Kolle, E. (2015). *Fysisk aktivitet og sedat tid blant voksne og eldre i Norge : Nasjonal kartlegging 2014-15*.
- Hansson, P. (2014). Translational aspects of central sensitization induced by primary afferent activity: what it is and what it is not. *Pain*, 155(10), 1932-1934. doi: 10.1016/j.pain.2014.07.016
- Haoran, W., Jing, B., Bing, H., Xinrong, H. & Dongliang, L. (2016). Osteoarthritis and the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Scientific Reports*, 6(1). doi: 10.1038/srep39672
- Hassel, E., Stensvold, D., Halvorsen, T., Wisløff, U., Langhammer, A. & Steinshamn, S. (2015). Association between pulmonary function and peak oxygen uptake in elderly: the Generation 100 study. *Respiratory Research*, 16, 156. doi: 10.1186/s12931-015-0317-0
- Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T. & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S240-252. doi: 10.1002/acr.20543
- Hazra, A. (2017). Using the confidence interval confidently. *Journal of Thoracic Disease*, 9(10), 4125-4130. doi: 10.21037/jtd.2017.09.14
- Heidari, B. (2011). Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2(2), 205-212.

- Helgerud, J., Hoydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M., . . . Hoff, J. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med Sci Sports Exerc*, 39(4), 665-671. doi: 10.1249/mss.0b013e3180304570
- Herbolsheimer, F., Schaap, L. A., Edwards, M. H., Maggi, S., Otero, A., Timmermans, E. J., . . . Peter, R. (2016). Physical Activity Patterns Among Older Adults With and Without Knee Osteoarthritis in Six European Countries. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68(2), 228-236. doi: 10.1002/acr.22669
- Hinterwimmer, S., Krammer, M., Krotz, M., Glaser, C., Baumgart, R., Reiser, M. & Eckstein, F. (2004). Cartilage atrophy in the knees of patients after seven weeks of partial load bearing. *Arthritis Rheum*, 50(8), 2516-2520. doi: 10.1002/art.20378
- Holden, M. A., Nicholls, E. E., Young, J., Hay, E. M. & Foster, N. E. (2012). Role of exercise for knee pain: what do older adults in the community think? *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(10), 1554-1564. doi: 10.1002/acr.21700
- Holla, J. F., Sanchez-Ramirez, D. C., van der Leeden, M., Ket, J. C., Roorda, L. D., Lems, W. F., . . . Dekker, J. (2014). The avoidance model in knee and hip osteoarthritis: a systematic review of the evidence. *J Behav Med*, 37(6), 1226-1241. doi: 10.1007/s10865-014-9571-8
- Holsgaard-Larsen, A. & Roos, E. M. (2012). Objectively measured physical activity in patients with end stage knee or hip osteoarthritis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 48(4), 577-585.
- Huang, M.-H., Lin, Y.-S., Yang, R.-C. & Lee, C.-L. (2003). A comparison of various therapeutic exercises on the functional status of patients with knee osteoarthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 32(6), 398-406. doi: <https://doi.org/10.1053/sarh.2003.50021>
- Huang, M. H., Yang, R. C., Lee, C. L., Chen, T. W. & Wang, M. C. (2005). Preliminary results of integrated therapy for patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 53(6), 812-820. doi: 10.1002/art.21590
- Hughes, S. L., Seymour, R. B., Campbell, R. T., Huber, G., Pollak, N., Sharma, L. & Desai, P. (2006). Long-term impact of Fit and Strong! on older adults with osteoarthritis. *Gerontologist*, 46(6), 801-814.
- Hunter, D. J. & Felson, D. T. (2006). Osteoarthritis. *BMJ : British Medical Journal*, 332(7542), 639-642.
- Hunter, D. J. & Hellio Le Graverand-Gastineau, M. P. (2008). How close are we to having structure-modifying drugs available? *Rheum Dis Clin North Am*, 34(3), 789-802. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.003
- Hunter, D. J., Zhang, W., Conaghan, P. G., Hirko, K., Menashe, L., Li, L., . . . Losina, E. (2011). Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage*, 19(5), 557-588. doi: 10.1016/j.joca.2010.10.029
- Irie, K., Uchiyama, E. & Iwaso, H. (2003). Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee. *Knee*, 10(1), 93-96.
- Irwin, M. L., Ainsworth, B. E. & Conway, J. M. (2001). Estimation of energy expenditure from physical activity measures: determinants of accuracy. *Obes Res*, 9(9), 517-525. doi: 10.1038/oby.2001.68
- Jordan, J. M., Helmick, C. G., Renner, J. B., Luta, G., Dragomir, A. D., Woodard, J., . . . Hochberg, M. C. (2007). Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol*, 34(1), 172-180.
- Juhl, C., Christensen, R., Roos, E. M., Zhang, W. & Lund, H. (2014). Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-

- regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*, 66(3), 622-636. doi: 10.1002/art.38290
- Kahn, T. L. & Schwarzkopf, R. (2016). Do Total Knee Arthroplasty Patients Have a Higher Activity Level Compared to Patients With Osteoarthritis? *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 7(3), 142-147. doi: 10.1177/2151458516654518
- Kanavaki, A. M., Rushton, A., Efstathiou, N., Alrushud, A., Klocke, R., Abhishek, A. & Duda, J. L. (2017). Barriers and facilitators of physical activity in knee and hip osteoarthritis: a systematic review of qualitative evidence. *BMJ Open*, 7(12), e017042. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017042
- Kang, H. S., Ferrans, C. E., Kim, M. J., Kim, J. I. & Lee, E. O. (2007). Aquatic exercise in older Korean women with arthritis: identifying barriers to and facilitators of long-term adherence. *J Gerontol Nurs*, 33(7), 48-56.
- Kellgren, J. H. & Lawrence, J. S. (1957). Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*, 16(4), 494-502.
- Kessler, S., Guenther, K. P. & Puhl, W. (1998). Scoring prevalence and severity in gonarthrosis: the suitability of the Kellgren & Lawrence scale. *Clin Rheumatol*, 17(3), 205-209.
- Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Savage, P. D., Ehrman, J. K., Schairer, J., Divine, G., . . . Ades, P. A. (2008). Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *Am Heart J*, 156(2), 292-300. doi: 10.1016/j.ahj.2008.03.017
- Kohn, M. D., Sassoon, A. A. & Fernando, N. D. (2016). Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*, 474(8), 1886-1893. doi: 10.1007/s11999-016-4732-4
- Krogsgaard, M. R., Rheinländer, P. & Enemark Larsen, A. (2009). *Ortopædkirurgi for ergoterapeuter og fysioterapeuter*. København: Munksgaard.
- Kurtze, N., Rangul, V., Hustvedt, B. E. & Flanders, W. D. (2008). Reliability and validity of self-reported physical activity in the Nord-Trøndelag Health Study: HUNT 1. *Scand J Public Health*, 36(1), 52-61. doi: 10.1177/1403494807085373
- Kurz, B., Jin, M., Patwari, P., Cheng, D. M., Lark, M. W. & Grodzinsky, A. J. (2001). Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression. *J Orthop Res*, 19(6), 1140-1146. doi: 10.1016/s0736-0266(01)00033-x
- Lakka, T. A., Laaksonen, D. E., Lakka, H. M., Mannikko, N., Niskanen, L. K., Rauramaa, R. & Salonen, J. T. (2003). Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8), 1279-1286. doi: 10.1249/01.mss.0000079076.74931.9a
- Larose, J., King, J., Brosseau, L., Wells, G. A., Reid, R., Maetzel, A., . . . Kenny, G. P. (2013). The effect of walking on cardiorespiratory fitness in adults with knee osteoarthritis. *Appl Physiol Nutr Metab*, 38(8), 886-891. doi: 10.1139/apnm-2012-0487
- Laukkanen, J. A., Kurl, S., Salonen, R., Rauramaa, R. & Salonen, J. T. (2004). The predictive value of cardiorespiratory fitness for cardiovascular events in men with various risk profiles: a prospective population-based cohort study. *Eur Heart J*, 25(16), 1428-1437. doi: 10.1016/j.ehj.2004.06.013
- Lee, P. H., Macfarlane, D. J., Lam, T. H. & Stewart, S. M. (2011). Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 8, 115-115. doi: 10.1186/1479-5868-8-115
- Liikavainio, T., Lyytinen, T., Tyrvaïnen, E., Sipila, S. & Arokoski, J. P. (2008). Physical function and properties of quadriceps femoris muscle in men with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*, 89(11), 2185-2194. doi: 10.1016/j.apmr.2008.04.012

- Liu, S. H., Waring, M. E., Eaton, C. B. & Lapane, K. L. (2015). Association of Objectively Measured Physical Activity and Metabolic Syndrome Among US Adults With Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 67(10), 1371-1378. doi: 10.1002/acr.22587
- Loeser, R. F. (2008). Molecular mechanisms of cartilage destruction in osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 8(4), 303-306.
- Loeser, R. F. (2009). Aging and Osteoarthritis: The Role of Chondrocyte Senescence and Aging Changes in the Cartilage Matrix. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 17(8), 971-979. doi: 10.1016/j.joca.2009.03.002
- Lohmander, L. S. & Roos, E. M. (2007). Clinical update: treating osteoarthritis. *The Lancet*, 370(9605), 2082-2084. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61879-0
- Ludwig, T. E., McAllister, J. R., Lun, V., Wiley, J. P. & Schmidt, T. A. (2012). Diminished cartilage-lubricating ability of human osteoarthritic synovial fluid deficient in proteoglycan 4: Restoration through proteoglycan 4 supplementation. *Arthritis Rheum*, 64(12), 3963-3971. doi: 10.1002/art.34674
- Låstad Lygre, S. H. (2010). *Pain, function and risk of revision after primary knee arthroplasty* (PhD). Universitetet i Bergen, Bergen. Hentet fra http://nrlweb.ihelse.net/Forskning/Publikasjoner/Dr_Lygre_2010.pdf
- Maly, M. R., Costigan, P. A. & Olney, S. J. (2006). Determinants of self-report outcome measures in people with knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*, 87(1), 96-104. doi: 10.1016/j.apmr.2005.08.110
- Mangione, K. K., McCully, K., Gloviak, A., Lefebvre, I., Hofmann, M. & Craik, R. (1999). The effects of high-intensity and low-intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 54(4), M184-190.
- Mann, C. J. (2003). Observational research methods. Research design II: cohort, cross sectional, and case-control studies. *Emerg Med J*, 20(1), 54-60.
- Marks, P. H. & Donaldson, M. L. (2005). Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Arthroscopy*, 21(11), 1342-1347. doi: 10.1016/j.arthro.2005.08.034
- Martin, K. A., Rejeski, W. J., Miller, M. E., James, M. K., Ettinger, W. H., Jr. & Messier, S. P. (1999). Validation of the PASE in older adults with knee pain and physical disability. *Med Sci Sports Exerc*, 31(5), 627-633.
- McGoey, B. V., Deitel, M., Saplys, R. J. & Kliman, M. E. (1990). Effect of weight loss on musculoskeletal pain in the morbidly obese. *J Bone Joint Surg Br*, 72(2), 322-323.
- Mikesky, A. E., Mazzuca, S. A., Brandt, K. D., Perkins, S. M., Damush, T. & Lane, K. A. (2006). Effects of strength training on the incidence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 55(5), 690-699. doi: 10.1002/art.22245
- Mills, K. A., Naylor, J. M., Eyles, J. P., Roos, E. M. & Hunter, D. J. (2016). Examining the Minimal Important Difference of Patient-reported Outcome Measures for Individuals with Knee Osteoarthritis: A Model Using the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. *J Rheumatol*, 43(2), 395-404. doi: 10.3899/jrheum.150398
- Modesti, P. A., Reboldi, G., Cappuccio, F. P., Agyemang, C., Remuzzi, G., Rapi, S., . . . Settings, E. S. H. W. G. o. C. R. i. L. R. (2016). Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 11(1), e0147601. doi: 10.1371/journal.pone.0147601
- Morel, V. & Quinn, T. M. (2004). Cartilage injury by ramp compression near the gel diffusion rate. *J Orthop Res*, 22(1), 145-151. doi: 10.1016/s0736-0266(03)00164-5
- Mukaka, M. M. (2012). A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal : The Journal of Medical Association of Malawi*, 24(3), 69-71.

- Muscat, K. M., Kotrach, H. G., Wilkinson-Maitland, C. A., Schaeffer, M. R., Mendonca, C. T. & Jensen, D. (2015). Physiological and perceptual responses to incremental exercise testing in healthy men: effect of exercise test modality. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 40(11), 1199-1209. doi: 10.1139/apnm-2015-0179
- Muthuri, S. G., McWilliams, D. F., Doherty, M. & Zhang, W. (2011). History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*, 19(11), 1286-1293. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.015
- Myers, J., Buchanan, N., Walsh, D., Kraemer, M., McAuley, P., Hamilton-Wessler, M. & Froelicher, V. F. (1991). Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *Journal of the American College of Cardiology*, 17(6), 1334-1342. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(10\)80144-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(10)80144-5)
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S. & Atwood, J. E. (2002). Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 346(11), 793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
- National Clinical Guideline Centre. (2014). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance *Osteoarthritis: Care and Management in Adults*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK)
- Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.
- Neogi, T. (2013). The Epidemiology and Impact of Pain in Osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*, 21(9), 1145-1153. doi: 10.1016/j.joca.2013.03.018
- Neogi, T., Guermazi, A., Roemer, F., Nevitt, M. C., Scholz, J., Arendt-Nielsen, L., . . . Law, L. F. (2016). Association of Joint Inflammation With Pain Sensitization in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 68(3), 654-661. doi: 10.1002/art.39488
- Oka, H., Akune, T., Muraki, S., En-yo, Y., Yoshida, M., Saika, A., . . . Yoshimura, N. (2009). Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *Journal of Orthopaedic Science*, 14(6), 687-692. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00776-009-1395-y>
- Otterness, I. G. & Eckstein, F. (2007). Women have thinner cartilage and smaller joint surfaces than men after adjustment for body height and weight. *Osteoarthritis Cartilage*, 15(6), 666-672. doi: 10.1016/j.joca.2006.12.003
- Otterness, I. G., Eskra, J. D., Bliven, M. L., Shay, A. K., Pelletier, J. P. & Milici, A. J. (1998). Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum*, 41(11), 2068-2076. doi: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<2068::aid-art23>3.0.co;2-1
- Palmefors, H., DuttaRoy, S., Rundqvist, B. & Borjesson, M. (2014). The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis--a systematic review. *Atherosclerosis*, 235(1), 150-161. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.026
- Palmieri-Smith, R. M. & Thomas, A. C. (2009). A neuromuscular mechanism of posttraumatic osteoarthritis associated with ACL injury. *Exerc Sport Sci Rev*, 37(3), 147-153. doi: 10.1097/JES.0b013e3181aa6669
- Park, C. N. & Dudycha, A. L. (1974). A Cross-Validation Approach to Sample Size Determination for Regression Models. *Journal of the American Statistical Association*, 69(345), 214-218. doi: 10.1080/01621459.1974.10480156
- Peat, G., McCarney, R. & Croft, P. (2001). Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis*, 60(2), 91-97. doi: 10.1136/ard.60.2.91

- Pelland, L., Brosseau, L., Wells, G., MacLeay, L., Lambert, J., Lamothe, C., . . . Tugwell, P. (2004). *Efficacy of strengthening exercises for osteoarthritis (Part I): A meta-analysis* (Bind 9).
- Penninx, B. W., Messier, S. P., Rejeski, W. J., Williamson, J. D., DiBari, M., Cavazzini, C., . . . Pahor, M. (2001). Physical exercise and the prevention of disability in activities of daily living in older persons with osteoarthritis. *Arch Intern Med*, *161*(19), 2309-2316.
- Pereira, D., Peleteiro, B., Araújo, J., Branco, J., Santos, R. A. & Ramos, E. (2011). The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*, *19*(11), 1270-1285. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.08.009>
- Petersson, I. F., Boegard, T., Saxne, T., Silman, A. J. & Svensson, B. (1997). Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35-54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis*, *56*(8), 493-496.
- Philbin, E. F., Groff, G. D., Ries, M. D. & Miller, T. E. (1995). Cardiovascular fitness and health in patients with end-stage osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, *38*(6), 799-805.
- Poole, D. C. & Jones, A. M. (2017). Measurement of the maximum oxygen uptake Vo2max: Vo2peak is no longer acceptable. *J Appl Physiol* (1985), *122*(4), 997-1002. doi: 10.1152/jappphysiol.01063.2016
- Rahman, W. & Dickenson, A. H. (2013). Voltage gated sodium and calcium channel blockers for the treatment of chronic inflammatory pain. *Neuroscience Letters*, *557*, 19-26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.08.004>
- Rapp, D., Scharhag, J., Wagenpfeil, S. & Scholl, J. (2018). Reference values for peak oxygen uptake: cross-sectional analysis of cycle ergometry-based cardiopulmonary exercise tests of 10 090 adult German volunteers from the Prevention First Registry. *BMJ Open*, *8*(3), e018697. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018697
- Reddi, D. & Curran, N. (2014). Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*, *90*(1062), 222-227; quiz 226. doi: 10.1136/postgradmedj-2013-132215
- Richmond, S. A., Fukuchi, R. K., Ezzat, A., Schneider, K., Schneider, G. & Emery, C. A. (2013). Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*, *43*(8), 515-b519. doi: 10.2519/jospt.2013.4796
- Ries, M. D., Philbin, E. F. & Groff, G. D. (1995). Relationship between severity of gonarthrosis and cardiovascular fitness. *Clin Orthop Relat Res*(313), 169-176.
- Rognmo, O., Hetland, E., Helgerud, J., Hoff, J. & Slordahl, S. A. (2004). High intensity aerobic interval exercise is superior to moderate intensity exercise for increasing aerobic capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *11*(3), 216-222.
- Roos, E. M. & Lohmander, L. S. (2003). The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*, *1*, 64. doi: 10.1186/1477-7525-1-64
- Roos, E. M., Roos, H. P., Lohmander, L. S., Ekdahl, C. & Beynnon, B. D. (1998). Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*, *28*(2), 88-96. doi: 10.2519/jospt.1998.28.2.88
- Roos, E. M. & Toksvig-Larsen, S. (2003). Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) – validation and comparison to the WOMAC in total knee replacement. *Health and Quality of Life Outcomes*, *1*, 17-17. doi: 10.1186/1477-7525-1-17

- Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Despres, J. P., Franklin, B. A., . . . Wisloff, U. (2016). Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *134*(24), e653-e699. doi: 10.1161/cir.0000000000000461
- Røgind, H., Bibow-Nielsen, B., Jensen, B., Møller, H. C., Frimodt-Møller, H. & Bliddal, H. (1998). The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *79*(11), 1421-1427. doi: [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(98\)90238-6](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90238-6)
- Salaffi, F., Piva, S., Barreca, C., Cacace, E., Ciancio, G., Leardini, G., . . . Troise-Rioda, W. (2000). Validation of an Italian version of the arthritis impact measurement scales 2 (ITALIAN-AIMS2) for patients with osteoarthritis of the knee. Gonarthrosis and Quality of Life Assessment (GOQOLA) Study Group. *Rheumatology (Oxford)*, *39*(7), 720-727.
- Scanzello, C. R., McKeon, B., Swaim, B. H., DiCarlo, E., Asomugha, E. U., Kanda, V., . . . Goldring, S. R. (2011). Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms. *Arthritis Rheum*, *63*(2), 391-400. doi: 10.1002/art.30137
- Schaller, A., Rudolf, K., Dejonghe, L., Grieben, C. & Froboese, I. (2016). *Influencing Factors on the Overestimation of Self-Reported Physical Activity: A Cross-Sectional Analysis of Low Back Pain Patients and Healthy Controls* (Bind 2016).
- Segal, N. A. & Glass, N. A. (2011). Is Quadriceps Muscle Weakness a Risk Factor for Incident or Progressive Knee Osteoarthritis? *The Physician and Sportsmedicine*, *39*(4), 44-50. doi: 10.3810/psm.2011.11.1938
- Shephard, R. J. (2003). Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires. *Br J Sports Med*, *37*(3), 197-206; discussion 206.
- Siebuhr, A. S., Bay-Jensen, A. C., Jordan, J. M., Kjelgaard-Petersen, C. F., Christiansen, C., Abramson, S. B., . . . Karsdal, M. A. (2016). Inflammation (or synovitis)-driven osteoarthritis: an opportunity for personalizing prognosis and treatment? *Scandinavian Journal of Rheumatology*, *45*(2), 87-98. doi: 10.3109/03009742.2015.1060259
- Silverwood, V., Blagojevic-Bucknall, M., Jinks, C., Jordan, J. L., Protheroe, J. & Jordan, K. P. (2015). Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, *23*(4), 507-515. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.019
- Sivachidambaram, K., Ateef, M. & Tahseen, S. (2014). Correlation of Self-Reported Questionnaire (KOOS) with Some Objective Measures in Primary OA Knee Patients. *ISRN Rheumatol*, *2014*, 301485. doi: 10.1155/2014/301485
- Slatkowsky-Christensen, B. & Grotle, M. (2008). Artrose i Norge. *Norsk epidemiologi*, *18*(1), 99-106.
- Sofat, N. (2009). Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol*, *90*(5), 463-479. doi: 10.1111/j.1365-2613.2009.00676.x
- Sofat, N., Ejindu, V. & Kiely, P. (2011). What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology (Oxford)*, *50*(12), 2157-2165. doi: 10.1093/rheumatology/ker283
- Somers, T. J., Keefe, F. J., Pells, J. J., Dixon, K. E., Waters, S. J., Riordan, P. A., . . . Rice, J. R. (2009). Pain catastrophizing and pain-related fear in osteoarthritis patients: relationships to pain and disability. *J Pain Symptom Manage*, *37*(5), 863-872. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.05.009

- Song, R., Lee, E. O., Lam, P. & Bae, S. C. (2003). Effects of tai chi exercise on pain, balance, muscle strength, and perceived difficulties in physical functioning in older women with osteoarthritis: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*, 30(9), 2039-2044.
- Sowers, M. F., Hayes, C., Jamadar, D., Capul, D., Lachance, L., Jannausch, M. & Welch, G. (2003). Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 11(6), 387-393.
- Spawiski, J. & Kuniar, J. (2004). Clinical trials: active control vs placebo -- What is ethical? *Science and Engineering Ethics*, 10(1), 73-79. doi: 10.1007/s11948-004-0065-x
- Spector, T. D. & Cooper, C. (1993). Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither kellgren and lawrence? (Vol. 1, s. 203-206).
- Srikanth, V. K., Fryer, J. L., Zhai, G., Winzenberg, T. M., Hosmer, D. & Jones, G. (2005). A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(9), 769-781. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2005.04.014>
- Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*, 25(9), 603-605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z
- Steultjens, M. P., Dekker, J. & Bijlsma, J. W. (2001). Coping, pain, and disability in osteoarthritis: a longitudinal study. *J Rheumatol*, 28(5), 1068-1072.
- Steultjens, M. P., Dekker, J. & Bijlsma, J. W. (2002). Avoidance of activity and disability in patients with osteoarthritis of the knee: the mediating role of muscle strength. *Arthritis Rheum*, 46(7), 1784-1788. doi: 10.1002/art.10383
- Stevens-Lapsley, J. E., Schenkman, M. L. & Dayton, M. R. (2011). Comparison of self-reported knee injury and osteoarthritis outcome score to performance measures in patients after total knee arthroplasty. *Pm r*, 3(6), 541-549; quiz 549. doi: 10.1016/j.pmrj.2011.03.002
- Sun, H. B. (2010). Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1211(1), 37-50. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05808.x
- Sutbeyaz, S. T., Sezer, N., Koseoglu, B. F., Ibrahimoglu, F. & Tekin, D. (2007). Influence of knee osteoarthritis on exercise capacity and quality of life in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*, 15(8), 2071-2076. doi: 10.1038/oby.2007.246
- Svanbergsson, G., Ingvarsson, T. & Arnardottir, R. H. (2017). [MRI for diagnosis of low back pain: Usability, association with symptoms and influence on treatment]. *Laeknabladid*, 103(1), 17-22. doi: 10.17992/lbl.2017.01.116
- Swain, D. P. (2005). Moderate or Vigorous Intensity Exercise: Which Is Better for Improving Aerobic Fitness? *Preventive Cardiology*, 8(1), 55-58. doi: 10.1111/j.1520-037X.2005.02791.x
- Talbot, L. A., Metter, E. J. & Fleg, J. L. (2000). Leisure-time physical activities and their relationship to cardiorespiratory fitness in healthy men and women 18-95 years old. *Med Sci Sports Exerc*, 32(2), 417-425.
- Tambascia, R. A., Vasconcelos, R. A., Mello, W., Teixeira, P. P. & Grossi, D. B. (2016). Pre-operative Functional Parameters of Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *Physiother Res Int*, 21(2), 77-83. doi: 10.1002/pri.1622
- Terwee, C. B., Bot, S. D., de Boer, M. R., van der Windt, D. A., Knol, D. L., Dekker, J., . . . de Vet, H. C. (2007). Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*, 60(1), 34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
- Terwee, C. B., Bouwmeester, W., van Elstrand, S. L., de Vet, H. C. & Dekker, J. (2011). Instruments to assess physical activity in patients with osteoarthritis of the hip or knee:

- a systematic review of measurement properties. *Osteoarthritis Cartilage*, 19(6), 620-633. doi: 10.1016/j.joca.2011.01.002
- Thijssen, E., van Caam, A. & van der Kraan, P. M. (2015). Obesity and osteoarthritis, more than just wear and tear: pivotal roles for inflamed adipose tissue and dyslipidaemia in obesity-induced osteoarthritis. *Rheumatology*, 54(4), 588-600. doi: 10.1093/rheumatology/keu464
- Thorstensson, C. A., Roos, E. M., Petersson, I. F. & Ekdahl, C. (2005). Six-week high-intensity exercise program for middle-aged patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [ISRCTN20244858]. *BMC Musculoskelet Disord*, 6, 27. doi: 10.1186/1471-2474-6-27
- Timmins, K. A., Leech, R. D., Batt, M. E. & Edwards, K. L. (2017). Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*, 45(6), 1447-1457. doi: 10.1177/0363546516657531
- Topp, R., Woolley, S., Hornyak, J., Khuder, S. & Kahaleh, B. (2002). The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(9), 1187-1195. doi: <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.33988>
- Tubach, F., Ravaud, P., Martin-Mola, E., Awada, H., Bellamy, N., Bombardier, C., . . . Dougados, M. (2012). Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(11), 1699-1707. doi: 10.1002/acr.21747
- Valdes, A. & Spector, T. (2011). Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 7(1), 23-32. doi: 10.1038/nrrheum.2010.191
- van Dijk, G. M., Dekker, J., Veenhof, C. & van den Ende, C. H. (2006). Course of functional status and pain in osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of the literature. *Arthritis Rheum*, 55(5), 779-785. doi: 10.1002/art.22244
- van Leeuwen, D. M., Peeters, G. M., de Ruiter, C. J., Lips, P., Twisk, J. W., Deeg, D. J. & de Haan, A. (2013). Effects of self-reported osteoarthritis on physical performance: a longitudinal study with a 10-year follow-up. *Aging Clin Exp Res*, 25(5), 561-569. doi: 10.1007/s40520-013-0110-1
- van Poppel, M. N., Chinapaw, M. J., Mokkink, L. B., van Mechelen, W. & Terwee, C. B. (2010). Physical activity questionnaires for adults: a systematic review of measurement properties. *Sports Med*, 40(7), 565-600. doi: 10.2165/11531930-000000000-00000
- Vanwanseele, B., Eckstein, F., Knecht, H., Spaepen, A. & Stussi, E. (2003). Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury. *Arthritis Rheum*, 48(12), 3377-3381. doi: 10.1002/art.11367
- Veenhof, C., Huisman, P. A., Barten, J. A., Takken, T. & Pisters, M. F. (2012). Factors associated with physical activity in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 20(1), 6-12. doi: 10.1016/j.joca.2011.10.006
- Verlaan, L., Bolink, S. A. A. N., Van Laarhoven, S. N., Lipperts, M., Heyligers, I. C., Grimm, B. & Senden, R. (2015). Accelerometer-based Physical Activity Monitoring in Patients with Knee Osteoarthritis: Objective and Ambulatory Assessment of Actual Physical Activity During Daily Life Circumstances. *The open biomedical engineering journal*, 9, 157. doi: 10.2174/1874120701509010157

- Vissers, M. M., Bussmann, J. B., de Groot, I. B., Verhaar, J. A. & Reijman, M. (2013). Physical functioning four years after total hip and knee arthroplasty. *Gait Posture*, 38(2), 310-315. doi: 10.1016/j.gaitpost.2012.12.007
- Wallis, J. A., Webster, K. E., Levinger, P. & Taylor, N. F. (2013). What proportion of people with hip and knee osteoarthritis meet physical activity guidelines? A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*, 21(11), 1648-1659. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.003
- Washburn, R. A., Smith, K. W., Jette, A. M. & Janney, C. A. (1993). The Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): development and evaluation. *J Clin Epidemiol*, 46(2), 153-162.
- White, D. K. & Master, H. (2016). Patient-Reported Measures of Physical Function in Knee Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 42(2), 239-252. doi: 10.1016/j.rdc.2016.01.005
- White, D. K., Tudor-Locke, C., Felson, D. T., Gross, K. D., Niu, J., Nevitt, M., . . . Neogi, T. (2013). Do radiographic disease and pain account for why people with or at high risk of knee osteoarthritis do not meet Physical Activity Guidelines? *Arthritis and rheumatism*, 65(1), 139-147. doi: 10.1002/art.37748
- WHO. (2000). *Obesity : preventing and managing the global epidemic ; report of a WHO consultation* (WHO technical report series (online), Vol. 894.).
- Winter, C. C., Brandes, M., Muller, C., Schubert, T., Ringling, M., Hillmann, A., . . . Schulte, T. L. (2010). Walking ability during daily life in patients with osteoarthritis of the knee or the hip and lumbar spinal stenosis: a cross sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*, 11, 233. doi: 10.1186/1471-2474-11-233
- Woolf, C. J. (2010). What is this thing called pain? *J Clin Invest*, 120(11), 3742-3744. doi: 10.1172/jci45178
- Wright, R. W. (2014). Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *J Bone Joint Surg Am*, 96(14), 1145-1151. doi: 10.2106/jbjs.m.00929
- Yusuf, E., Kortekaas, M. C., Watt, I., Huizinga, T. W. & Kloppenburg, M. (2011). Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*, 70(1), 60-67. doi: 10.1136/ard.2010.131904
- Zhang, W., Moskowitz, R. W., Nuki, G., Abramson, S., Altman, R. D., Arden, N., . . . Tugwell, P. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 16(2), 137-162. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013
- Zhang, Y. & Jordan, J. M. (2010). Epidemiology of Osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*, 26(3), 355-369. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001
- Zheng, H. & Chen, C. (2015). Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*, 5(12), e007568. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007568
- Øiestad, B. E., Juhl, C. B., Eitzen, I. & Thorlund, J. B. (2015). Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(2), 171-177. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.10.008>
- Øiestad, B. E., Quinn, E., White, D., Roemer, F., Guermazi, A., Nevitt, M., . . . Felson, D. T. (2015). No Association between Daily Walking and Knee Structural Changes in People at Risk of or with Mild Knee Osteoarthritis. Prospective Data from the Multicenter Osteoarthritis Study. *J Rheumatol*, 42(9), 1685-1693. doi: 10.3899/jrheum.150071

- Øiestad, B. E., Østeras, N., Frobell, R., Grotle, M., Brogger, H. & Risberg, M. A. (2013). Efficacy of strength and aerobic exercise on patient-reported outcomes and structural changes in patients with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disord*, 14, 266. doi: 10.1186/1471-2474-14-266
- Åstrand, P. O., Rodahl, K., Dahl, H. A. & Strømme, S. B. (2003). *Textbook of Work Physiology: Physiological Bases of Exercise*: Human Kinetics.

8. Vedlegg

Vedlegg 1: Kriterier for symptomatisk artrose utviklet av American College of Rheumatology

1: Diagnose basert på klinisk undersøkelse alene:

- Knesmerter og minst 3 av følgende 6 funn må være tilstede: Alder > 50 år, stivhet med varighet < 30 minutter, krepitus, ømhet rundt leddspalten, påleiring av bein, ingen palpabel varme.

2: Diagnose basert på klinisk undersøkelse og laboratoriske tester:

- Knesmerter og minst 5 av følgende 9 funn må være tilstede: Alder > 50 år, stivhet med varighet < 30 minutter, krepitus, ømhet rundt leddspalten, påleiring av bein, ingen palpabel varme, senkning < 40 mm / time, reumatoid faktor < 1:40, tegn på artrose i leddvæsken.

2: Diagnose basert på klinisk og røntgenologisk undersøkelse:

- Knesmerter og osteofytter, samt minst 1 av følgende 3 funn må være tilstede: Alder > 50 år, stivhet med varighet < 30 minutter, krepitus.

Etter Altman et al. (1986)

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Fysisk form hos personer med kneartrose”

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å delta i en forskningsstudie for å undersøke den fysiske formen hos personer med kneartrose. Du mottar denne forespørselen siden du er registrert som deltaker eller tidligere deltaker i forskningsprosjektet: *”Effekt av styrke- og utholdenhetstrening på livskvalitet og fysisk funksjon hos pasienter med kneleddsartrose – En randomisert kontrollert studie”*.

Studien vil bruke allerede innsamlede data fra overnevnte prosjekt, og er en masteroppgave ved studieprogrammet Master i Fysioterapi ved Høgskolen i Oslo og Akershus.

Hva innebærer studien?

Masteroppgaven ønsker å undersøke den fysiske formen hos personer med kneartrose sammenliknet med friske jevnaldrende. Den vil også undersøke sammenhengen mellom fysisk form, smerte og egenrapportert intensitet under aktivitet.

Studien innebærer ingen nye undersøkelser av deg, men du må ta stilling til om du ønsker at innsamlede data om deg også kan brukes i masteroppgaven. Aktuelle data er resultater fra sykkeltesten om ditt maksimale oksygenopptak, spørreskjema om fysisk aktivitet, spørreskjema om knesmerter og din gradering av knesmerter fra 0-10. Bakgrunnsdata som alder, kjønn, høyde og vekt vil også benyttes. Det er kun data fra første måletidspunkt som er aktuelle å bruke i dette prosjektet.

Hva skjer med informasjonen om deg?

Det vil ikke være noen endring i hvordan dataene som er innsamlet om deg håndteres eller lagres i forhold tidligere informert samtykke som du har skrevet under. Masterstudenten vil motta data som er aidentifisert. Dette vil si at navn og fødselsnummer er fjernet, sammen med eventuelt andre opplysninger som kan indentifisere deg som person. All forskningsdata lagres på sikre forskningsservere på Oslo universitetssykehus.

Etisk komite har godkjent prosjektet under forutsetning av at det innhentes nytt samtykke for alle deltakere. Alle sensitive persondata vil bli slettet innen 2025.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien, dette vil ikke medføre noen konsekvenser for videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Dersom du har spørsmål til studien, kan du kontakte Britt Elin Øiestad, prosjektleder på tlf 92803089.

Med vennlig hilsen

Sverre Kristiansen
Masterstudent
Fysioterapeut
Høgskolen i Oslo og Akershus

Britt Elin Øiestad
Prosjektleder
Fysioterapeut og førsteamanuensis
Høgskolen i Oslo og Akershus

Samtykke til deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien.

Jeg har tidligere trukket meg fra prosjektet,
men samtykker i at data fra første test brukes i denne masteroppgaven.

Jeg ønsker ikke å delta i studien.

Deltakers signatur

Sted og dato

Vær vennlig å sende tilbake denne siden med underskrift i vedlagte konvolutt.

Takk for ditt samarbeid!

Vedlegg 3: Svar fra Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk



Region: REK sør-øst	Saksbehandler: Claus Henning Thorsen	Telefon: 22845515	Vår dato: 21.11.2017	Vår referanse: 2017/1855/REK sør-øst C
			Deres dato: 19.09.2017	Deres referanse:

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Britt Elin Øiestad
Avdeling for helsefag/Institutt for fysioterapi

2017/1855 Fysisk form hos personer med kneleddsartrose

Forskningsansvarlig: Høgskolen i Oslo og Akershus
Prosjektleder: Britt Elin Øiestad

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst) i møtet 26.10.2017. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10.

Prosjektomtale

Målet med denne studien er å undersøke fysisk form hos voksne personer med kneartrose. Sekundærmålet er å undersøke om det er sammenheng mellom selvrappert smerte og funksjonsnivå og fysisk form hos personer med kneartrose. Studien skal bruke baselinedata fra et RCT studie som er pågående. Fysisk form måles i dette studiet med VO2maks, et mål som er veldig lite undersøkt på denne pasientgruppen. Det viser seg i større amerikanske studier at nesten halvparten av deltagerne er inaktive. Mange artrosepasienter får hjerte-karlidelser og annen komorbiditet som kunne vært forebygget ved å øke aktivitetsnivået. De fleste studier bruker selv-rapporterte spørreskjema for å måle fysisk aktivitetsnivå, men med direkte målinger kan vi få mye riktige data. Dette vil medføre ny kunnskap om fysisk form hos denne pasientgruppen, og denne kunnskapen kan vi ta inn i retningslinjer for behandling av artrosepasienter.

Vurdering

Dette er et masterprosjekt i fysioterapi og beskrevet som et delprosjekt til REK-prosjekt 2012/334 Kneleddsartrose og trening.

I aktuelle prosjekt vil man undersøke og kartlegge fysisk form hos voksne personer med kneartrose, dette for å kartlegge eventuell årsakssammenheng mellom lavt aktivitetsnivå og hjerte og karlidelser. Man ønsker å inkludere 150 personer i prosjektet, og ny kunnskap vil bli tatt inn i retningslinjer for behandling av denne type pasienter i fremtiden.

Komiteen mener dette er godt beskrevet prosjekt. Gruppen det skal forskes på er klart definert, og fysiske belastninger ved tester på kondisjon og oksygenopptak er etter komiteens oppfatning innenfor det akseptable.

Under søknadens **punkt 4.3. Tiltak** angis følgende: «Det er knyttet en viss risiko til å utføre en maks oksygenopptakstest for denne aldersgruppen og for personer som er relativt dårlig fysisk form. De skal derimot ikke ha kjent hjertesykdom på forhånd, men de kan være under blodtrykksbehandling. Vi har kardiolog på huset under testene, og vi har EKG undersøkelse på personer over 60 år under testen. Det er hjertestarter ved testlaben og personell har jevnlig HLR kurs. Prosjektleder tok HLR kurs i juni 2017.»

Besøksadresse:
Gullhaugveien 1-3, 0484 Oslo

Telefon: 22845511
E-post: post@helseforskning.etikkom.no
Web: http://helseforskning.etikkom.no/

All post og e-post som inngår i saksbehandlingen, bes adressert til REK sør-øst og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to the Regional Ethics Committee, REK sør-øst, not to individual staff

Komiteen mener dette er tilfredsstillende beredskap for et prosjekt av denne art.

Det vises til at informert samtykke er hentet inn i RCT studien (2012/334 Kneleddsartrose og trening). Deltakerne er ved dette informert om VO2 maks testen, samt eventuelt ubehag den kan medføre, både under testen og etter gjennomføringen. Komiteen mener imidlertid at det må innhentes nytt samtykke fra samtlige deltakere, ettersom ovennevnte samtykke ikke helt er dekkende for det som skal gjøres i aktuelle prosjekt.

Ut fra dette setter komiteen følgende vilkår for prosjektet:
1. Samtykke må innhentes fra samtlige deltakere i studien.

Vedtak

Prosjektet godkjennes under forutsetning av at ovennevnte vilkår oppfylles, jf. helseforskningslovens §§ 9 og 33.

I tillegg til vilkår som fremgår av dette vedtaket, er tillatelsen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Tillatelsen gjelder til 31.12.2018. Av dokumentasjons- og oppfølgingshensyn skal opplysningene likevel bevares inntil 31.12.2023. Opplysningene skal lagres aidentifisert, dvs. atskilt i en nøkkel- og en opplysningsfil. Opplysningene skal deretter slettes eller anonymiseres, senest innen et halvt år fra denne dato.

Komiteens avgjørelse var enstemmig.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jfr. helseforskningsloven § 10, tredje ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK sør-øst C. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jfr. forvaltningsloven § 29.

Sluttmelding og søknad om prosjektendring

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK sør-øst på eget skjema senest 30.06.2019, jf. hfl. § 12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK sør-øst dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

Med vennlig hilsen

Britt- Ingjerd Nesheim
prof. dr. med
leder REK sør-øst C

Claus Henning Thorsen
Rådgiver

Kopi til: hege.bentzen@hioa.no
Høgskolen i Oslo og Akershus ved øverste administrative ledelse: postmottak@hioa.no