

*Bacheloroppgave Fysioterapi (HFYS3007)*

Effekt av styrketrening på smerte hos individer  
med revmatoid artritt – en systematisk oversikt  
over kontrollerte studier

---

Effect of strength training on pain in  
individuals with rheumatoid arthritis - a  
systematic review of controlled studies

**FT19**

**Kandidatnummer: 10037, 10039**

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet Fakultet for medisin og  
helsevitenskap  
Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap



## Sammendrag

**Tittel:** Effekt av styrketrening på smerte hos individer med revmatoid artritt – en systematisk oversikt over kontrollerte studier

**Hensikt:** Systematisere eksisterende forskning på styrketrenings effekt på smerteintensitet hos individer med revmatoid artritt. Tidligere oversiktslitteratur har inkludert få studier og/eller studier der intervensjonen ikke innebar styrketrening isolert fra andre treningsformer og tiltak. Styrketrening er sentralt for å opprettholde funksjon og for å forebygge atrofi ved denne tilstanden. Det er svært viktig for fysioterapeuter å vite hvordan denne treningsformen påvirker smerte hos menneskene med denne diagnosen, fordi en ofte møter på disse i klinisk sammenheng.

**Metode:** Litteraturstudie. Det ble utført systematiske litteratursøk i databasene: PubMed og Web of Science i uke 44-46 i 2021, som ga et datamateriale på totalt 14 studier. Disse inkluderte randomiserte kontrollerte studier, kontrollerte studier uten randomisering, en feasibility studie og en oppfølgingsstudie.

**Resultat:** Studiene fant at styrketrening ikke øker smerteintensitet hos individer med revmatoid artritt. Styrketrening med moderat belastning kan i noen tilfeller se ut til å redusere smerteintensiteten. Ved høy-belastnings styrketrening rapporteres det hyppigere om treningsindusert smerte enn ved moderat- og lav belastning.

**Konklusjon:** Styrketrening øker ikke smerteintensiteten (i alle fall ikke på lang sikt) hos individer med revmatoid artritt. Moderat-belastnings styrketrening ser ut til å kunne redusere smerteintensiteten, men det kreves mer forskning for å eventuelt kunne bekrefte dette, spesielt effekten over tid. Styrketrening med høy belastning fører til flere tilfeller av treningsindusert smerte enn ved moderat- og lav belastning. Moderat- eller lav-belastnings styrketrening kan derfor være mer gjennomførbart for personer med RA enn høybelastnings trening.

## **Abstract**

**Title:** Effect of strength training on pain in individuals with rheumatoid arthritis - a systematic review of controlled studies

**Objective:** To systematize existing research on the effect of strength training on pain intensity in individuals with rheumatoid arthritis. Previous review literature has included few studies and/or studies in which the intervention did not isolate strength training from other forms of training and treatments. Strength training is key to maintaining function and preventing atrophy resulting from the condition. It is of great importance for physiotherapists to know something about how this form of exercise affects pain in people with this diagnosis, because one often encounters these in a clinical context.

**Methods:** Review. A systematic computerized search was conducted in: “PubMed” and “Web of Science” in weeks 44-46 in 2021. A total of 14 studies consisting of randomized controlled trials, non-randomized controlled trials, a feasibility study, and a follow-up study were included.

**Results:** The studies found that strength training does not increase pain intensity in individuals with rheumatoid arthritis. Strength training at a moderate load can in some cases seem to reduce the pain intensity. With high load strength training, training-induced pain is reported more frequently than with moderate and low load.

**Conclusion:** Strength training does not increase the pain intensity (at least not in the long term) in individuals with rheumatoid arthritis. Moderate-load strength training seems to reduce pain intensity, but more research is needed to possibly confirm this, especially when considering long-term effects. Strength training at high load leads to more cases of training-induced pain than with moderate and low load. Moderate- or low-load strength training may therefore be more feasible for people with RA than high-load training.

1.0 Introduksjon .....	1
2.0 Metode.....	4
2.1 Studiedesign.....	4
2.2 Søkeprosedyre .....	4
2.3 Inklusjonskriterier.....	6
2.4 Datautvinning og vurdering.....	6
3.0 Resultater.....	7
3.1 Inkluderte studier .....	7
3.1.1 Studienes deltakere .....	7
3.1.2 Studienes design og metode .....	7
3.2 Treningsintervensjon .....	8
3.2.1 Høy belastning versus intervensjonsgruppe (n=5).....	8
Høy belastning.....	8
Annen intervensjon .....	9
3.2.2 Høy belastning versus kontrollgruppe (n=1) .....	9
Kontroll .....	9
3.2.3 Moderat belastning versus intervensjonsgruppe (n=1).....	10
Moderat belastning .....	10
Annen intervensjon .....	10
3.2.4 Moderat belastning versus kontrollgruppe (n=4).....	10
Moderat belastning .....	10
Kontrollgruppe .....	11
3.2.5 Lav belastning versus intervensjonsgruppe (n=2) .....	11
Lav belastning .....	11

Annen intervensjon .....	12
3.2.6 Lav belastning versus kontrollgruppe (n=1) .....	12
Lav belastning .....	12
Kontrollgruppe .....	12
3.3 Rapporterte smerteresultater .....	13
3.3.1 Smerte - Høybelastnings styrketrening (HB).....	13
3.3.2 Smerte - Moderat belastning styrketrening (MB).....	14
3.3.3 Smerte - Lavbelastnings styrketrening (LB).....	14
3.3.4 Smerte - Lavbelastnings blood flow restriction trening (LB-BFR) .....	15
3.4 Sykdomsaktivitet – DAS28 .....	15
3.5 – Medisinering og sykdomsvarighet.....	16
4.0 Diskusjon.....	16
4.1 Studiens begrensninger .....	17
4.2 De inkluderte studienes metode.....	17
4.3 Funn .....	19
4.4 Betydning for fysioterapi.....	21
5.0 Konklusjon .....	22
6.0 Tabeller og vedlegg .....	23
7.0 Referanser.....	32

## 1.0 Introduksjon

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk leddsykdom (Smolen et al., 2016). Alle ledd kan affiseres, men de hyppigste er leddene i fingrene, håndleddene og skuldrene (Fleming et al., 1976). Leddene er preget av synovial inflammasjon (betennelse i det innerste laget av leddkapselen) og hyperplasi (sterkt økt celledannelse), og brusk- og beinvev blir skadet. Tilstanden kan også medføre deformiteter, kardiovaskulære, psykologiske, lunge- og skjelettlidelser (McInnes & Schett, 2011). Nedsatt funksjon er en vanlig følge (Smolen et al., 2016). Ifølge Symmons (2002, som referert i Scott et al., 2010) rammer RA 0,5-1% av alle voksne i industrialiserte land, og oppstår hyppigere hos kvinner enn hos menn. Årsaken bak tilstanden er ukjent, men autoimmunitet er viktig i betennelsesreaksjonen. Genetisk disposisjon antas å spille en rolle, men også ikke-genetiske faktorer bidrar (Boissier et al., 2020).

RA medfører ulike symptomer, blant annet smerte, hevelse og stivhet (Smolen et al., 2016). Stivhet er ofte mest fremtredende om morgenen, og kalles morgenstivhet (Scott, 1960). Fatigue er et annet hyppig rapportert symptom ved denne diagnosen. Begrepet er vanskelig å definere, men innebærer subjektive symptomer på ubehag og motvilje mot aktivitet eller objektivt nedsatt ytelse. Det er også være utfordrende å skille fra tretthet eller tap av motivasjon (Sharpe, 2002).

De ulike symptomene manifesterer seg i livet på flere måter. Smerte medfører nedsatt funksjon, vanskeliggjør dagligdagse aktiviteter og reduserer arbeidseffektivitet (Cao et al., 2020). Ifølge Brown et al. (2002, som referert i Chaurasia et al., 2020) kan smerten føre til depresjon, og dette kan videre medføre dårligere kognitiv funksjon. Nikolaus et al. (2013, som referert i Katz, 2017) skriver at fatigue også går utover funksjonen hos individene i tillegg til å være assosiert med dårligere mental helse og økt stressnivå. Symptomene kan medføre vanskeligheter med aktivitet og deltagelse. Blant annet er risikoen stor for arbeidsuførhet. 20-30% blir arbeidsuføre allerede etter 2-3 år med diagnosen (Sokka, 2003).

Smerte er det vanligste symptomet hos personer diagnostisert med RA. (Cao et al., 2020). Smerte er et bredt begrep med mange ulike definisjoner. International association for the study of pain's (IASP) oppdaterte definisjon av smerte i 2020 er: «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse assosiert med, eller som ligner en assosiasjon med, en faktisk eller potensiell vevsskade» (Egen oversettelse). Smerte er alltid en subjektiv opplevelse som i

varierende grad er påvirket av biologiske, psykologiske og sosiale faktorer. Det er også viktig å skille mellom nocisepsjon (reseptorer som sender signaler ved potensiell eller faktisk vevsskade) og smerte, siden smerte ikke kan reduseres kun til aktivitet i sensoriske nervebaner (Raja, et al., 2020). Siden smerte er en subjektiv opplevelse, er den vanskelig å måle for utenforstående. Individets selvrapporterte smerte regnes derfor som den mest reliable indikatoren for smerte (Pain Management Guideline Panel, 1992).

Smerte hos individer med RA påvirkes av mange faktorer. Den forekommer ofte som følge av synovitt (Ranzolin et al., 2009; Coury et al., 2009, som referert i Joharatnam et al., 2015), og grad av inflammasjon er assosiert med økning av smertesensitivitet i ledd (Lee et al., 2009). Vergne-Salle, et al., (2020) fant sammenheng mellom sykdomsaktivitet og smertenivå. DAS28 er en hyppig brukt måleenhet for sykdomsaktivitet ved RA (Greenmyer et al., 2020). Sykdomsaktiviteten angis på en skala fra 0-9,4 via kompleks utregning basert på antall ømme ledd, antall hovne ledd, generelle helsetilstand og måling av inflammasjon (Fransen & van Riel, 2005). Veldig aktiv sykdom tilsvarer  $DAS28 > 5,1$ , aktiv sykdom mellom 3,2 og 5,1, lav sykdomsaktivitet mellom 2,6 og 3,2, og remisjon tilsvarer  $DAS28 < 2,6$  (Gossec, 2018). Remisjon tilsvarer fravær av, eller svært lavt nivå av sykdomsaktivitet (van Riel, 2000). Gaujoux-Viala et al., (2012) konkluderer med at DAS28 er et valid verktøy for å evaluere sykdomsaktivitet hos individer med RA.

Individene med RA beskriver smerte som forandres gjennom dagen, og som kan blusse opp fra dag til dag eller fra måned til måned. Til tross for at smerte ofte forekommer som følge av synovitt, responderer ikke alle på antiinflammatorisk behandling (Ranzolin et al., 2009; Coury et al., 2009, som referert i Joharatnam et al., 2015), og flere rapporterer om smerte også andre steder enn leddene, og lider av pågående smerte til tross for at inflammasjonen tilsynelatende er under kontroll (Buskila & Sarzi-Puttini, 2008, som referert i Lee et al., 2009). Dette kan tyde på at andre smertemekanismer også spiller en rolle.

Smerte ved RA er sannsynligvis multifaktoriell, og kan skyldes både inflammatoriske og ikke-inflammatoriske komponenter. Psykologiske lidelser eller vansker kan være assosiert med høyere smertesensitivitet hos disse personene. Det er blant annet observert sammenheng mellom psykologiske lidelser og smerteterskel i håndledd (Lee et al., 2009). Vergne-Salle et al., (2020) fant at RA-individenes smerte har sammenheng med nivå av depresjon og angst. Også søvn spiller en rolle, dårlig søvn assosieres nemlig med diffus smertesensitivitet (Lee et al., 2009). McWilliams & Walsh, (2017) fant at smerten ved RA ofte ligner på nevropatisk

smerte. Joharatnam et al., (2015) fant indikasjoner på at sentrale nevrologiske mekanismer kan bidra til endret smertesensitivitet hos personer med RA. Sentral smertemodulering vises tidlig i sykdomsforløpet og kan være motstandsdyktig mot reversering selv etter at inflammasjonen er under kontroll (McWilliams & Walsh, 2017).

Redusert styrke hos personer med RA kan oppstå som følge av immobilisering eller reduksjon av hverdagslig aktivitet. Opprettholdelse av normal muskelstyrke er viktig for fysisk funksjon, men også for stabilisering av leddene og forebygging av traumatiske skader (Kavuncu & Evcik, 2004). Son et al., (2021) fant at lav muskelmasse er signifikant assosiert med alvorlig funksjonsnedsettelsesscore. Styrketrening er derfor viktig for individer med RA (Liao et al., 2021), og Hu et al., (2021) konkluderte med at all trening er bedre enn ingen trening ved denne diagnosen.

Det er tidligere konstatert at styrketrening er trygt for personer med revmatoid artritt (Hurkmans et al., 2009), og det finnes flere reviewer og metaanalyser som tar for seg trening ved RA. Styrketreningens effekt på smerte har imidlertid sjeldent vært hovedfokuset i disse artiklene, som i større grad har studert andre utfall, som styrke og funksjon. Hu et al., (2021) summerte opp styrketrenings påvirkning på smerte kun med 3 studier, Williams, et al., (2018) inkluderer 4 studier, Peres, et al., (2017) inkluderer 2 studier, Baillet et al., (2011) inkluderer 5 studier. I noen tilfeller hadde heller ikke de inkluderte studiene hatt en intervensjonsgruppe som trente styrke isolert, eks Wen & Chai, (2021). Det er derfor behov for en større og mer inkluderende gjennomgang av studier som har rapportert om styrketrenings påvirkning på smerteopplevelse hos individer med revmatoid artritt.

På den ene siden er styrketrening viktig for å bevare muskelmasse og styrke. På den andre siden medfører styrketreningen betydelige krefter og belastning gjennom involverte ledd og strukturer, og leddene hos individene med denne diagnosen er ofte er smertefulle. Det er derfor relevant å se nærmere på hvordan styrketrening og smerteopplevelse henger sammen. Kunne treningen medføre ytterligere smerte, eller kunne den på sikt føre til smertelette. Vi utarbeidet følgende problemstilling: Hvordan påvirker styrketrening smerte hos individer med revmatoid artritt?



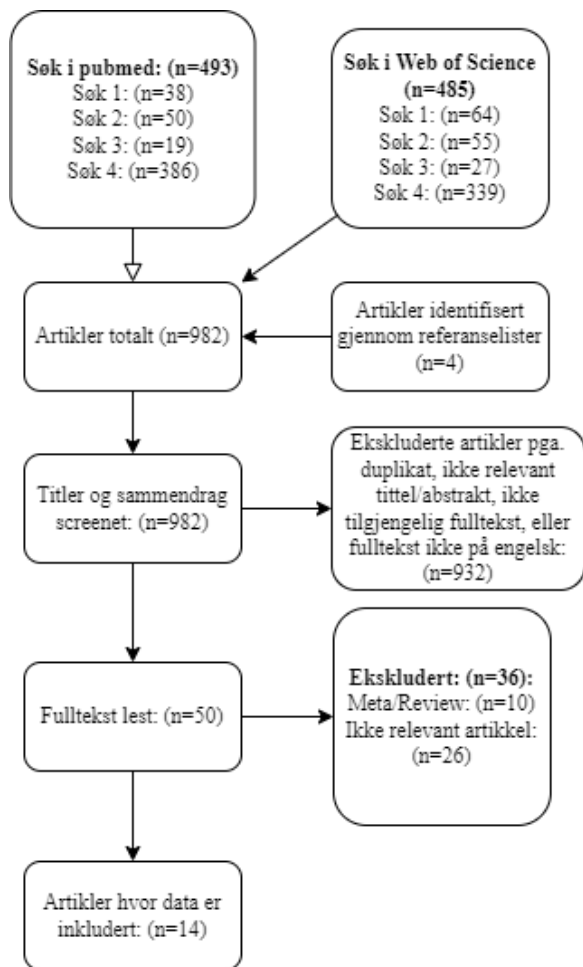
## 2.0 Metode

### 2.1 Studiedesign

Vi ønsket som nevnt å undersøke effekt av styrketrening på smerteopplevelsen hos individer med revmatoid artritt. For å svare på problemstillingen benyttet vi oss av litteraturstudie som metode. Det fantes fra før flere oversikter over effekt av ulik trening på smerte hos personer med RA, men disse oversiktene blandet treningsmetoder og supplerende behandling, inkluderte få og i noen tilfeller irrelevante studier. Det var derfor behov for et mer inkluderende systematisk søk i litteraturen for å kunne gi et mer reliabelt svar på problemstillingen, enn det som tidligere var gjort i andre reviewer.

### 2.2 Søkeprosedyre

Det ble utført søk i databasene PubMed og Web of Science (WoS) i perioden 01.11.21-18.11.21. Det ble benyttet ulike kombinasjoner av søkeord ([tabell 1](#)). I de 3 første søkene på PubMed benyttet vi søkeordkombinasjoner vi antok ville resultere i de mest relevante artiklene for problemstillingen vår. Deretter ble det gjennomført et større søk ved hjelp av “advanced” verktøyet i PubMed for å se etter litteratur som kanskje ikke ble inkludert i de første søkene. Dette søket resulterte i duplikater av alle artiklene funnet i de tidligere 3 søkene i PubMed, i tillegg til noe supplerende litteratur. Grunnet bred dekning i dette søket, valgte vi å benytte samme søk i Web of Science. Dette resulterte kun i duplikater og irrelevante artikler. PubMed er en reliabel database som inkluderer tidsskrift fra MEDLINE, PubMed Central (PMC) og dokumenter fra Bookshelf (PubMed, 2019). Web of Science inkluderer tidsskrift fra 22 forskjellige databaser fra en rekke ulike fagområder. Disse er blant annet MEDLINE som er en stor del av PubMed, og CABI: Global Health hvor 54% av journalene ikke er inkludert i PubMed, og 70% ikke er i Medline eller Embase (Web of Science, 2019). Grunnet stort antall databaser i WoS, som både inkluderte felles databaser med PubMed, men i tillegg tidsskrift som ikke finnes i PubMed, anså vi dette som et godt tilleggvalg både for å overlapp samt se etter annen litteratur som ikke allerede var inkludert.



**Figur 1:** Flytskjema for søkeprosess.

Tabell 1.

Søk nr.	Søkeord	PubMed	Web of Science
1	“Rheumatoid Arthritis” “Strength Training”	38	64
2	“Rheumatoid Arthritis” “Resistance Training”	50	55
3	“Rheumatoid Arthritis” “Hand Exercise”	19	27
4	<b>A AND F</b>	385	339
A	Rheumatoid Arthritis	158 450	186 987
B	Strength Training Exercise	30 783	26 596
C	Resistance Training Exercise	19 768	22 039
D	Muscle Training	76 793	66 026
E	Hand Training Exercise	14 400	3 872
F	<b>B OR C OR D OR E</b>	100 659	83 834

### 2.3 Inklusjonskriterier

Studier ble inkludert i datamaterialet dersom de: (1) Hadde deltakere med RA i minst én av gruppene studien forsket på; (2) inkluderte styrketrening som isolert intervensjon for minst én av gruppene, bevegelsestrening/sykling osv ble tillatt dersom forfatterne spesifiserte at det var del av oppvarming og ikke et mål i seg selv. Dersom styrketreningen var kombinert med en annen intervensjonsform, men en annen gruppe kun gjennomgikk intervensjonen som styrketreningen var kombinert med, kunne studien likevel inkluderes. Dette var fordi en da kunne anta at differanser i resultater mellom gruppene var resultat av styrketreningen, siden det var den eneste forskjellen mellom gruppene. (3) Rapporterte om deltakernes smerteopplevelse på en målbar måte, for eksempel visual analog scale (VAS), eller andre metoder som ble forklart. (4) Rapportere originaldata. (5) Var skrevet på engelsk.

Metaanalyser og oversiktsartikler ble likevel gjennomgått, slik at vi kunne bruke deres referanseliste for å se etter supplerende litteratur eller andre artikler som kunne inkluderes. Oppfølgingsstudier som retestet deltakere fra de inkluderte studiene, ble også inkludert.

### 2.4 Datautvinning og vurdering

Data fra studiene ble uthentet og sortert inn i tabeller [2-5](#). Dette inkluderer studiedesign, deltagere, intervensjon, samt resultater om smerte og sykdomsaktivitet og -varighet.

## 3.0 Resultater

### 3.1 Inkluderte studier

Totalt 14 studier ble inkludert i datamaterialet, hvorav én av disse kun var oppfølging av samme deltakergruppe som i en av de andre inkluderte studiene. Det vil derfor videre bli oppgitt et totalantall av 13 studier, siden kun 13 av dem har egen intervensjon.

Oppfølgingsstudien og dens resultater vil bli presentert sammen med studien den følger opp i tabellene, men markert i **rødt**. Oversikt over studiene i henhold til metode, deltakere, intervensjon og resultater er presentert i [tabell 2](#) og [tabell 3](#).

#### 3.1.1 Studienes deltakere

10 av de 13 inkluderte studiene hadde kun deltakere diagnostisert med RA. To studier hadde inkludert kontrollgrupper med friske deltakere, mens én studie hadde inkludert deltakere med psoriasis artritt, bindevevssykdom, fibromyalgi, bløtvevssykdom og artrose i intervensjonsgruppen, men hadde adskilte resultater for individene med RA (Morsley et al., 2017). Studien hadde inkludert 9 - 83 deltakere og alderen spente fra 16 til 80 år. Seks av studiene inkluderte bare kvinner, mens de resterende inkluderte både kvinner og menn. Kvinner var imidlertid i flertall i alle studiene. Se [tabell 2](#).

#### 3.1.2 Studienes design og metode

8 av de 13 inkluderte studiene er randomiserte kontrollerte studier, hvorav to av dem er randomiserte kontrollerte pilotstudier. 4 av 13 studier randomiserte ikke, og den siste studien er en feasibility studie. Intervensjonsgruppene i de inkluderte studiene har trent med ulik belastning og med ulike treningsmetoder. Det har blitt trent styrke med høy belastning (HB), moderat belastning (MB), lav belastning (LB) og lav belastning med blood-flow restriction (LB-BFR). De forskjellige studiene benyttet ulike enheter for å måle og tilrettelegge for rett belastning.

I denne oppgaven deles intervensjonsgruppene inn i høy-, moderat-, og lav belastningstrening. Vi har sett på hvilken enhet de har benyttet seg av: 0-100% av 1-repetisjon maksimum (1RM), Borgs CR-10 skala, eller om øktens belastning er beskrevet på en tolkbar måte. Deretter har vi forsøkt å fordele dem inn i kategoriene. Day et al., (2004) beskrev 3 treningsintervensjonsgrupper (HB, MB, LB). HB blir angitt som 90% av 1RM, MB som 70% av 1RM, og LB som 50% av 1RM. Deltakerne i disse 3 intervensjonsgruppene ble bedt om å

vurdere øvelsene og treningsøkta utfra Borg CR-10 skala, og her vurderte LB gruppa økten som  $3.3 \pm 1.4$ , MB som  $5.2 \pm 1.5$ , og HB som  $6.9 \pm 1.4$  (s. 353-355). På bakgrunn av dette velger vi å definere rating of perceived exertion (RPE) 0-4 som lav, RPE4-7 som moderat og RPE7+ som høy belastning. RPE er naturligvis svært individuelt, og det vil være mellomstadier (lav-moderat, moderat-høy), men for å gjøre intervensjonene sammenliknbare deler vi likevel alle studiene inn i LB, MB, eller HB. LB-BFR har også blitt benyttet. Denne metoden innebærer at deltakeren får festet en tourniquet proksimalt på en ekstremitet og utfører en øvelse med lav belastning – fra 20%-50% av 1RM (Kubo et al., 2006; Shinohara et al., 1997; Takarada et al., 2000; Yasuda et al., 2011).

Styrketreningen benyttet i intervensjonene varierer ikke bare i form av belastning, men også i utførelse. Det har blitt utført tradisjonell isotonisk styrketrening, isokinetisk styrketrening og isometrisk styrketrening. Tradisjonell styrketrening inkluderer isotoniske kontraksjoner, som ifølge Kim et al. (2015) går ut på at tensjon i musklene holdes konstante uansett endringer i muskellengde, dette er altså dynamisk. Kim et al. (2015) definerer også isokinetisk trening som dynamisk, som går ut på å la musklene utøve maksimal kraft innen ROM på en konstant fart (s. 1875). Statisk trening, også kjent som isometrisk styrketrening, går ifølge Faulkner (2003) ut på at musklene aktiveres og utøver kraft (kontraksjon) uten å forandre muskellengde (s. 455).

### 3.2 Treningsintervensjon

For oversikt over treningsvolum, treningsperiode, treningsbelastning (TB) etc., som er beskrevet i dette kapitlet, se [tabell 2](#).

#### 3.2.1 Høy belastning versus intervensjonsgruppe (n=5)

HB sammenliknes med annen intervensjon i fem av de inkluderte studiene (Morsley et al., 2017; Piva et al., 2019; Rall et al., 1996; Rodrigues et al., 2020; Speed & Campbell, 2010).

#### Høy belastning

TB i hoveddelen av treningen var satt til 70% av 1RM ved én studie (Rodrigues et al., 2020), og 80% av 1RM ved to av studiene (Piva et al., 2019; Rall et al., 1996). 1RM ble målt 2-7 ganger ved 3 studier for å opprettholde korrekt individuell TB på 70-80% (Piva et al., 2019; Rall et al., 1996; Rodrigues et al., 2020). 1RM og TB er ikke spesifisert ved Morsley et al., (2017), men deltakerne i studien treningsintervensjonen er basert på, trente på 80% av 1RM

og sjekket 1RM hver 4. uke for å opprettholde korrekt belastning (Lemmey et al., 2009). Morsley et al. (2017) defineres derfor som HB. Deltakerne i 4 av HB gruppene trente 2-10 øvelser for 3-5 serier med 8-10 repetisjoner, 2x-3x/uke, i 6-16 uker, og øktene varte 30-60 minutter (Morsley et al., 2017; Piva et al., 2019; Rall et al., 1996; Rodrigues et al., 2020).

Begrepsbruken i Morsley et al. (2017) er ikke standardisert. Det står som følger «... included 8-10 of the following exercises ... a total of three repetitions of 8-12 exercises with 1-2 min rest ...» (s. 15). Det antas at det her menes 8-10 øvelser med 3 serier på 8-12 repetisjoner.

Speed & Campbell (2010) satte TB til maksimal kontraksjon i gitt tid per repetisjon. Deltakerne trente daglig de første 6 ukene, og økte til 2x/dag de siste 6 ukene for totalt 126 økter over 12 uker. En økt innebar: “mid-range gripping of a rubber ball of medium compressibility” for 10 repetisjoner, hvor 1 repetisjon innebar 10 sekunder maks kontraksjon. Det var 30 sekunder pause mellom hver repetisjon, med kun 1 serie per økt. Maks grepsstyrke (MGS) ble målt ved baseline og etter 3, 6 og 12 uker.

#### Annen intervensjon

To studier sammenliknet HB med andre intervensjoner blant individer med RA. (Piva et al., 2019; Rodrigues et al., 2020). Rodrigues et al. (2020) inkluderte LB-BFR, hvor de trente på 30% av 1RM, med samme volum, testing og tidsbruk over lik periode som HB gruppa nevnt over. Piva et al. (2019) sammenliknet HB med elektrostimulering. Den eneste fysiske treningen for denne gruppa var testing av maksimal frivillig isometrisk kontraksjon (MVIC) hver 4. uke for å sikre riktig intensitet på strømmen gitt til deltakerne. Morsley et al. (2017) hadde ikke adskilte grupper, men presenterte dataene fra individene med RA adskilt fra de andre. To studier sammenliknet individene med RA med friske personer (Rall et al., 1996; Speed & Campbell, 2010). I de tre siste studiene så vi derfor kun på gruppene med RA, siden intervensjonsgruppene de ble sammenliknet med enten var friske eller hadde andre diagnoser og derfor ikke hadde sammenliknbare smerteresultater, og dermed ikke relevante for denne artikkelen.

#### 3.2.2 Høy belastning versus kontrollgruppe (n=1)

##### Kontroll

Rodrigues et al. (2020) var den ene HB-studien som sammenliknet HB med en kontrollgruppe uten intervensjon. HB intervensjonen og LB-BFR er tidligere beskrevet. Disse ble kun testet i

1RM ved baseline og etter 12 uker slik som HB og LB-BFR, og fikk beskjed om å opprettholde deres dagligdagse aktiviteter uten annen intervensjon.

### 3.2.3 Moderat belastning versus intervensjonsgruppe (n=1)

MB sammenliknes med en annen intervensjon i én av våre inkluderte studier (Häkkinen et al., 2001).

#### Moderat belastning

TB ved denne studien var på 50-70% av 1RM. 1RM ved unilateral kneekstensjon, maksimum isometrisk kraft av trunkusfleksorer og -ekstensorer, og isometrisk grepsstyrke ble målt. Belastningen av treningen ble revurdert og eventuelt justert hver 6. måned. Antall øvelser hos denne intervensjonsgruppa ble ikke spesifisert, men artikkelen oppga at deltakernes program inkluderte øvelser for øvre- og nedre ekstremiteter med elastiske bånd, samt øvelser for abdominal- og ryggmusklene med manualer. Øvelsene skulle trenes i 2 serier med 8-12 repetisjoner. Hver økt tok ~45 minutter, og de trente 2x/uke i 24 måneder. De ble også oppfordret til å drive fritidsaktiviteter, uten at dette ble loggført (Häkkinen et al., 2001).

#### Annen intervensjon

Häkkinen et al. (2001) sammenliknet MB med range of motion trening (ROM). Forfatterne spesifiserer ikke hvilke øvelser som ble gjort eller tidsbruk, og bevegelighet ble heller ikke målt i denne studien. Deltakerne skulle utføre ROM 2x/uke uten ekstra belastning for å opprettholde leddmobilitet, og de kunne utføre annen fysisk aktivitet som de selv ønsket med unntak av styrketrening.

### 3.2.4 Moderat belastning versus kontrollgruppe (n=4)

MB hos individer med RA sammenliknes med en kontrollgruppe - som ikke gjorde noen intervensjon - også bestående av individer med RA i fire av de inkluderte studiene (Ellegaard et al., 2013; Ellegaard et al., 2019; Lourenzi et al., 2017; McMeeken et al., 1999).

#### Moderat belastning

Treningsbelastningen i hoveddelen av treningen var satt til 50% og 70% av 1RM i Lourenzi et al. (2017), og 60% av 1RM i Ellegaard et al. (2013). Ellegaard et al. (2019) brukte Borg CR-10 skala, og deltakerne trente med økende belastning (RPE3-6) eller treningsvolum hver uke, som vi har vurdert til lav-moderat belastning ([se 3.1.2](#)) McMeeken et al., (1999) benyttet et særegent mål på belastning, de trente knefleksorene og ekstensorene isokinetisk i 70% av

maksimal vinkelhastighet (peak angular velocity, PAV) i kneet funnet ved «sit-to-stand» test. 1RM/PAV ble målt 2-4 ganger i tre av studiene (Ellegaard et al., 2013; Lourenzi et al., 2017; McMeeken et al., 1999). Ellegaard et al., (2019) målte ikke 1RM, siden de baserte belastningen på borg CR-10 skala. Belastningen ville derfor være fullstendig basert på deltakerens opplevelse i hver økt basert på deres dagsform og forståelse av den. Deltakerne i 4 av MB gruppene trente 1-12 øvelser for 2-4 serier med 5-10 repetisjoner 2x-7x/uke, i 6-12 uker, og øktene varte i 35-60 minutter (Ellegaard et al., 2019; Lourenzi et al., 2017; McMeeken et al., 1999). Unntaket er én studie som ikke oppga tidsbruk per økt (Ellegaard et al., 2013). Ellegaard et al., (2013) beskriver: «Participants started out performing 2x5 exercises per day. ... in six patients the number of repetitions was increased to 3x5 repetitions» (s. 66). Dette tolkes som en feil, siden studien tidligere forklarer at det kun er 1 øvelse som utføres. Tas derfor utgangspunkt i at de mener deltakerne startet å gjøre 2x5 repetisjoner, men økte til 3x5 hos seks deltakere.

### Kontrollgruppe

Kontrollgruppene i tre av MB studiene gjorde ingenting utover dagligdagse aktiviteter (Ellegaard et al., 2013; Lourenzi et al., 2017; McMeeken et al., 1999). Kontrollgruppen i en av studiene lærte mestringsstrategier og fikk undervisning i annen nyttig info om tilstanden (CIP) slik som intervensjonsgruppa også mottok (Ellegaard et al., 2019). Tre av studienes kontrollgrupper testet 1RM/PAV på lik linje som sine respektive intervensjonsgrupper (Ellegaard et al., 2019; Lourenzi et al., 2017; McMeeken et al., 1999), men en studies kontrollgruppe testet ikke dette (Ellegaard et al., 2013).

### 3.2.5 Lav belastning versus intervensjonsgruppe (n=2)

LB sammenliknes med andre intervensjoner i to av våre inkluderte studier (Lyngberg et al., 1994; Jønsson et al., 2020).

### Lav belastning

TB i hoveddelen av treningen var satt til 30-50% av 1RM, som ble beregnet ut ifra 3RM testing ved studiestart i én studie (Jønsson et al., 2020). I Lyngberg et al., (1994) trente deltakerne på 50% av maksimum frivillig kontraksjon (maximum voluntary contraction, MVC). MVC ble testet hver uke for å opprettholde riktig belastning. I Jønsson et al., (2020) trente deltakerne i LB gruppa 3 dynamiske øvelser for 3 serier med repetisjoner inntil utmattelse (ikke full ROM), 3x/uke, i 3 uker, hvorav øktene varte i 45 minutter.



I Lyngberg et al., (1994) trente deltakerne isometrisk styrke på venstre kne, én øvelse, men med to forskjellige variasjoner i form av knevinkel i utgangsstilling (60 og 90 grader fleksjon). De trente 2 serier på 12 repetisjoner, 3x/uke i 3 uker, hvor øktene varte i 15 minutter.

#### Annen intervensjon

TB, perioden og tidsbruken i hoveddelen av treningen i intervensjonsgruppene gjenspeilet sine respektive LB motparter, det samme gjaldt da de testet 3RM og MVC (Jønsson et al., 2020; Lyngberg et al., 1994). I Jønsson et al., (2020) benyttet de identisk oppsett for treningsvolum og øvelser i LB-BFR-gruppa som i LB-gruppa: 3 serier til utmattelse. Den eneste forskjellen var at LB-BFR-gruppa benyttet okklusjonsbånd for å bruke treningsmetoden BFR.

I Lyngberg et al., (1994) ble det gjennomført isokinetisk trening på høyre kne, med 1 øvelse, men med 4 forskjellige variasjoner i form av ulike hastigheter. Hver variasjon innebar 12 spark med 1 minutt pause mellom hvert spark.

#### 3.2.6 Lav belastning versus kontrollgruppe (n=1)

LB hos individer med RA sammenliknes med en kontrollgruppe bestående av personer med samme sykdom i én av våre inkluderte studier (Komatireddy et al., 1997).

#### Lav belastning

TB i denne studien ble satt til 3-4 på Borg CR-10 skala, slik at deltakerne selv kunne øke progressivt etter deres oppfatning av egen fysiske kapabilitet. De utførte 2-3 runder sirkeltrening på 7 øvelser, med 12-15 repetisjoner per øvelse per runde, hvor 1 øvelse varte i 30 sekunder, og hele økta varte i 20-27 minutter. Dette gjorde de hjemme 3x/uke i 12 uker. De testet MGS med dynamometer, og kne- og skulderfleksorer og -ekstensorer isokinetisk ved start, etter 6 uker og ved studieslutt (Komatireddy et al., 1997).

#### Kontrollgruppe

Kontrollgruppa til denne studien gjorde ingenting utover dagligdags aktivitet, det eneste de deltok i var testing på lik linje som med LB gruppa (Komatireddy et al., 1997).

### 3.3 Rapporterte smerteresultater

De inkluderte studiene benyttet seg av ulike skalaer for å oppgi smerteresultater, blant annet VAS (visual analog scale) 100mm, VAS 10cm, VAS 15cm og NPRS (numeric pain rating scale 0-10). VAS er en skala bestående av en linje på enten 10cm/100mm eller 15cm. Starten av linja tilsvarer ingen smerte, mens slutten av linja representerer den mest intense smerte en kan ha. Deltakeren bes om å sette en strek på linja som samsvarer med smerteopplevelsen vedkommende opplever. Smerten måles deretter i enten millimeter eller centimeter fra linjas begynnelse og frem til deltakerens merke (Jensen et al., 1986). Bruk av visuelle skalaer som for eksempel VAS er den beste tilgjengelige metoden for å måle smerte eller smertelette (Scott & Huskisson, 1976). Numeriske smerteskalaer (eks. NPRS) består av serier av hele tall fra 0-10 eller 0-100. 0 tilsvarende ingen smerte og 10/100 tilsvarende den mest intense smerte en kan oppleve. Personene bes velge tallet som best korresponderer med deres smerteopplevelse (Katz & Melzack, 1999). Smerteresultater fra de inkluderte studiene er presentert i [tabell 3](#).

#### 3.3.1 Smerte - Høybelastnings styrketrening (HB)

##### **HB-gruppene isolert n=5**

I 2 av de 5 HB-gruppene fant de signifikant reduksjon av smerte innad i gruppen fra baseline til studiens slutt (Morsley et al., 2017; Rall et al., 1996). De resterende 3 høybelastningsgruppene fant ikke signifikant endring fra start til slutt (Rodrigues et al., 2020; Piva et al., 2019; Speed & Campbell, 2010). I Rodrigues et al., (2020) ble det oppgitt at én deltaker i HB-gruppa måtte avbryte intervensjonen grunnet treningsindusert smerte, det oppgis videre at 50% av deltakerne opplevde smerte under trening. I Piva et al., (2019) blir det fortalt om ikke-alvorlige tilfeller av leddsmerte under trening i deres HB-gruppe, men det spesifiseres ikke antall eller andel av deltakerne som opplevde dette.

##### **HB-gruppene sammenliknet med kontroll-/ andre intervensjonsgrupper**

Rodrigues et al., (2020) sammenliknet HB-gruppa med en kontrollgruppe og en LB-BFR gruppe, men smerteendringen i HB-gruppa var ikke signifikant forskjellig fra de andre to gruppene. Piva et al., (2019) sammenliknet HB med elektrostimulering, men fant ikke signifikant endring av smerteintensitet mellom disse.

### 3.3.2 Smerte - Moderat belastning styrketrening (MB)

#### **MB-gruppene isolert n=5**

Ellegaard et al., (2013) registrerte smerteresultat både i hvile og i aktivitet. Smerte i aktivitet ble signifikant bedret innad i gruppa fra baseline til slutt, mens endring av smerte i hvile ikke var signifikant. De 4 resterende MB-gruppene hadde ingen signifikant endring innad i gruppene fra baseline til slutt, eller har ikke oppgitt p-verdi for endring innad i gruppene.

#### **MB-gruppene sammenliknet med kontroll-/ andre intervensjonsgrupper**

Alle 5 studiene sammenliknet MB-grupper med kontrollgrupper som også hadde RA, men Ellegaard et al., (2013) oppga ikke smerteresultater fra sin kontrollgruppe. McMeeken et al., (1999) fant signifikant bedring av smerte i MB-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Häkkinen et al., (2001) fant også signifikant smertereduksjon sammenliknet med kontrollgruppa fra baseline til studieslutt. Häkkinen et al., (2004) sin oppfølging fant at forskjellen mellom gruppene ikke lenger var signifikant 3 år etter studieslutt i Häkkinen et al., (2001). De to resterende studiene fant ingen signifikant smerteforandring mellom MB- og kontrollgruppe (Ellegaard et al., 2019; Lourenzi et al., 2017).

### 3.3.3 Smerte - Lavbelastnings styrketrening (LB)

#### **LB-gruppene isolert n=5**

Av de gruppene som trente styrke på lav belastning (n=3), oppga ingen av dem p-verdi for smerteutvikling innad i gruppene.

I Lyngberg et al., (1994) målte de ikke smerte i form av en smerteskala, men 8/9 deltakere oppga at de hadde smerter under styrketesting, og 1/9 oppga at de hadde smerter under trening.

#### **LB-gruppene sammenliknet med kontroll-/ andre intervensjonsgrupper**

I Jønsson et al., (2020) ble LB-gruppa sammenliknet med en LB-BFR-gruppe, og i Komatireddy et al., (1997) ble LB-gruppen sammenliknet med en kontrollgruppe. Ingen av dem fant signifikant forskjell mellom gruppene sine.

### 3.3.4 Smerte - Lavbelastnings blood flow restriction trening (LB-BFR)

#### **LB-BFR isolert**

Som nevnt har det blitt trent LB-BFR i to av gruppene, i Jønsson et al., (2020) og i Rodrigues et al., (2020). I sistnevnte studie fant de signifikant smertereduksjon fra baseline til studieslutt innad i LB-BFR-gruppa. De oppga videre at det heller ikke forkom noen tilfeller av treningsindusert smerte i denne gruppen. I Jønsson et al., (2020) rapporteres ingen signifikant endring innad i LB-BFR gruppa.

#### **LB-BFR-gruppene sammenliknet med kontroll-/ andre intervensjonsgrupper**

Rodrigues et al., (2020) sammenliknet LB-BFR med en kontrollgruppe og en HB-gruppe, men de fant ingen signifikant forskjell i smerteendring mellom disse gruppene. Jønsson et al., (2020) fant heller ikke signifikant endring av smerte mellom LB-BFR og kontrollgruppen.

### 3.4 Sykdomsaktivitet – DAS28

Styrketrening har ingen påvirkning på sykdomsaktivitet (Hu et al., 2020), men som tidligere nevnt er det funnet sammenheng mellom sykdomsaktivitet og smerte (Vergne-Salle et al., 2020). DAS28 resultater inkluderes derfor for å kontrollere for mulige feilkilder i smerteutvikling. Dersom eksempelvis sykdomsaktiviteten har økt drastisk gjennom studieperioden, kan dette være årsak til eventuell økning av smerteintensitet, og ikke nødvendigvis ha sammenheng med styrketreningen. Også motsatt kan muligens betydelig redusert sykdomsaktivitet gi reduksjon i smerteintensitet.

#### **Baseline**

Sju av studiene rapporterte sykdomsaktivitet i form av DAS28 på baseline. Resultatene spente seg fra 2,2 til 4,9, se [tabell 4](#). Sykdomsaktiviteten hos deltakerne i Ellegaard et al., (2013) og Rodrigues et al., (2020) klassifiseres som lav. Deltakernes sykdomsaktivitet i Ellegaard et al., (2019); Häkkinen et al., (2001); Lourenzi et al., (2017); Piva et al., (2019) klassifiseres som aktiv sykdom. Deltakerne i Jønsson et al., (2020) har sykdomsaktivitet tilsvarende remisjon.

#### **Endring i løpet av intervensjonene**

Häkkinen et al., (2001); Häkkinen et al., (2004); Lourenzi et al., (2017); Piva et al., (2019) rapporterte også DAS28 ved studieslutt, ingen av dem fant økt sykdomsaktivitet gjennom perioden.

I Häkkinen et al., (2001) ble sykdomsaktiviteten signifikant redusert i begge grupper i løpet av studien. Det ble også rapportert om signifikant reduksjon av sykdomsaktiviteten hos MB-gruppa i forhold til kontrollgruppa på oppfølgingsmålingene i måned nummer 6, 12 og 18. Denne forskjellen var imidlertid ikke lenger signifikant ved studiens slutt etter 24 måneder. 3 år etter Häkkinen et al., (2001)s studieslutt fant Häkkinen et al., (2004) at sykdomsaktiviteten var signifikant lavere i MB-gruppa sammenliknet med kontrollgruppa. Lourenzi et al., (2017) og Piva et al., (2019) fant ingen signifikant endring av sykdomsaktivitet fra baseline til studienes slutt.

### 3.5 – Medisinering og sykdomsvarighet

9 studier kontrollerte for at deltakerne var under stabil medisinering før studiestart (Ellegaard et al., (2013); Ellegaard et al., (2019); Komatireddy et al., (1997); Lourenzi et al., (2017); Lyngberg et al., (1994); Piva et al., (2019); Rall et al., (1996); Rodrigues et al., (2020); Speed & Campbell, (2010). I Häkkinen et al., (2001) hadde ingen av deltakerne tidligere tatt glukokortikoider eller DMARDs (sykdomsmodifiserende medisin), og samtlige utenom 2 individer startet opp med DMARDs ved studiestart. De resterende 3 studiene kontrollerte ikke for dette (Jønsson et al., (2020); McMeeken et al., (1999); Morsley et al., (2017). Gjennomsnittlig sykdomsvarighet spant seg fra 3,1 til 19år i de ulike studiene, mens én studie oppga symptomvarighet (Häkkinen et al., 2001). Oversikt over sykdomsvarighet i [tabell 4](#).

## 4.0 Diskusjon

Litteratursøket resulterte i 50 studier som ble vurdert som relevante. 14 av disse ble inkludert i vår litteraturgjennomgang. Blant de inkluderte studiene sammenliknes høybelastnings styrketrening (HB) med kontrollgrupper, med andre intervensjonsgrupper, blant annet elektrostimulering og lav belastnings styrketrening med blood flow restriction (LB-BFR), og de sammenlikner HB med HB hos grupper uten RA. Styrketrening på moderat belastning (MB) sammenliknes med ROM-trening og med kontrollgrupper. Lav belastnings styrketrening (LB) sammenliknes med LB-BFR og kontrollgrupper. LB-BFR sammenliknes med HB, LB og kontrollgruppe. 4 av de totalt 15 gruppene som trente styrke i de ulike inkluderte studiene rapporterte om statistisk signifikant reduksjon av smerte fra baseline til studieslutt. Kun to styrketreningsgrupper viste signifikant bedring i smerte sammenliknet med kontrollgrupper, og begge disse gruppene trente styrke på moderat belastning (Häkkinen et al., 2001); McMeeken et al., 1999).

## 4.1 Studiens begrensninger

Denne systematiske litteraturstudien fokuserer kun på smerteendring i form av numeriske selvrapporteringsverktøy. Andre viktige effekter av styrketreningen blant deltakerne, som for eksempel bedret funksjon, økt styrke og hypertrofi, eventuelle mestringsopplevelser og deltakernes opplevelse av å det å trene styrke er ikke tatt stilling til. Smerte er likevel det vanligste symptomet ved RA (Cao et al., 2020), og det er derfor svært viktig å vite hvordan ulike intervensjoner påvirker nettopp dette. Til tross for at moderat belastnings styrketrening ser mest lovende ut i forhold til smertereduksjon for personer med RA, er ikke nødvendigvis denne treningsbelastningen det beste valget dersom målet er å påvirke styrke eller funksjon.

Den systematiske søkeprosessen resulterte i store mengder data. Totalt ble 836 studier vurdert ut ifra tittel og abstract (sammendrag). Det er derfor ikke utenkelig at studier som oppfylte inklusjonskriteriene kan ha blitt oversett, til tross for at alle søkene ble gjennomgått to ganger. Studier som var inkludert i relevante reviewer og meta-analyser ble vurdert i forhold til inklusjonskriteriene, og inkludert om de oppfylte disse, noe som reduserer sannsynligheten for at aktuelle studier har blitt oversett. Det finnes også ulike termer for styrketrening, men vi benyttet flere begreper i søkene for å sikre at vi fanget opp det meste som kunne være av interesse.

Som tidligere nevnt er smerte vanskelig å måle (Pain Management Guideline Panel, 1992). Med tanke på at smerte alltid er subjektivt, og påvirkes ikke bare av biologiske, men også psykologiske og sosiale faktorer (Raja et al., 2020), medfører dette mange potensielle feilkilder som gjør det vanskelig å kunne fastslå hvorvidt det var styrketrening eller andre faktorer som økte/reduerte smerteintensiteten. Glede, sorg, stress, bekymringer, familie og sosiale relasjoner, andre belastninger i livet er alle elementer som kan medvirke i det totale smerteregnestykket. Enda en begrensning er at en ikke kan skille eventuell smertebedring som følge av de rent fysiologiske effektene av styrketreningen, fra psykologiske følger av treningen som eksempelvis opplevelse av mestring eller følelse av at en selv gjør viktige grep i møte med sykdommen.

## 4.2 De inkluderte studienes metode

Forskjeller mellom studiene gjorde det vanskelig å vurdere de opp mot hverandre. Blant annet oppga de TB i ulike enheter (% av 1RM, % av MVC, % av MGS, % av PAV, Borgs CR10). Dette gjorde det utfordrende å kategorisere de ulike intervensjonsgruppene etter belastning, siden

det måtte gjøres estimater for hva en verdi i én enhet tilsvarte i en annen. Disse estimatene kan ha medført upresis fordeling av intervensjoner i belastningsintervallene vi benyttet oss av (HB, MB og LB). Dette gjør det vanskeligere å kunne trekke noen slutninger i forhold til om ulik TB gir ulik smertepåvirkning. Til tross for at vi kategoriserte intervensjonsgrupper etter belastning, var flere av intervensjonene likevel ulike i form av varighet per økt, hyppighet, varighet på intervensjonsperioden, antall sett og reps, prioriterte muskelgrupper og ulike treningsapparater og utstyr. For eksempel er det vanskelig å sammenlikne en gruppe som har trent 1 gang i uke (Morsley et al., 2017) med en gruppe som har trent daglig (Ellegaard et al., 2013). Forskjellene er også store mellom et grepsstyrkeprogram (Speed & Campbell, 2010) og et treningsprogram bestående av beinøvelser (Jønsson et al., 2020).

Studiene benyttet videre ulike smertemålingsverktøy (VAS 100mm, VAS10cm, VAS15cm og NPRS), som vanskeliggjør sammenlikning av resultatene. Det er funnet god korrelasjon mellom numeriske skalaer og VAS-skalaer (Downie et al., 1978). VAS 100mm og VAS 10cm har like lang linje, og er derfor direkte sammenliknbare siden det kun er lengdeenheten en måler resultatet med som er annerledes. NPRS (0-10) er også sammenlignbar med VAS 100mm og VAS 10cm, siden en bare kan se på resultatet som cm i forhold til VAS 10cm, eller multiplisere resultatet med 10 for å se på det i forhold til VAS 100mm. For å gjøre VAS 15cm sammenliknbart med VAS 100mm, kan en dividere resultatet på 15 og multiplisere det med 100. I [tabell 4](#) presenteres alle studienes smerteendringer omregnet til VAS 100mm i en egen kolonne for å gjøre det lettere å sammenlikne de ulike forandringene, men vi ønsker samtidig å påpeke at de fortsatt ikke er fullstendig sammenliknbare.

Enkelte av studiene begrenset også smertemålingen til en spesifikk kroppsdel, Ellegaard et al., (2013) registrerte smerte i håndledd, Ellegaard et al., (2019) registrerte smerte i hånd, og Piva et al., (2019) registrerte smerte i bein. De resterende studiene fokuserte ikke på spesifikke kroppsdel, og det antas derfor at de så på smerteintensitet generelt. Studiene som snevret inn smertere registrering til et visst område er derfor ikke nødvendigvis direkte sammenliknbare med de som enten fokuserte på et annet område eller hadde et helhetlig fokus. Smerte er ikke statisk, og kan forandre seg fra dag til dag, derfor vil det være av betydning hvordan de formulerte instruksjonen til selvrapporingen av smerte. Lourenzi et al., (2017); McMeeken et al., (1999) og Morsley et al., (2017) spesifiserte at deltakeren skal oppgi smerteintensiteten den siste uken, mens Speed & Campbell, (2010) etterspurte smerteintensitet i løpet av siste døgn. Resten av studiene spesifiserte ikke hvilken periode hvor smerte ble registrert. Et tredje

poeng vedrørende smertemåling er dersom to individer oppgir 20mm smerte (på VAS 100mm skala), innebærer dette sannsynligvis ikke nøyaktig samme smerte siden individer har ulike smerteterskel. Det er derfor mer reliabelt å se på endringen over tid, siden en da kan se om det forekommer bedring eller forverring i forhold til utgangspunktet.

Åtte av de inkluderte studiene oppgir at de er randomiserte kontrollerte studier. RCTer anses som gullstandarden blant ulike forskningsdesign. Det er den mest valide studiemetoden fordi den krever få forutsetninger for å oppnå objektive estimater av behandlingseffekter (West et al., 2008). Men kan disse 8 studiene egentlig defineres som RCT-er? I studier som inkluderer trening er det umulig å blinde deltakerne for hvilken behandling de får. Alle deltakerne vet om de trener styrke, om de driver bevegelsestrening, om de får elektrostimulering eller om de ikke gjør noen ting. Dette medfører at en ikke kan kontrollere for eventuell placeboeffekt hos intervensjonsgruppene. Kun 3 av de 8 studiene har blindet undersøkerne for å unngå at eventuell forutinntatthet skal påvirke testresultatene. Om blinding av undersøker har særlig betydning i forhold til smerteresultater er imidlertid usikkert, siden deltakerne selv angir smerten. Eneste mulighet til å påvirke vil i så fall være verbalt, eksempelvis hvordan man innleder og presenterer smertetestingen, eller hvordan de fremstiller intervensjonen. For fullstendig oversikt over studienes design, se [tabell 2](#).

#### 4.3 Funn

Häkkinen et al., (2001) fant signifikant reduksjon av smerte i MB-gruppa sammenliknet med kontrollgruppa. De fant imidlertid også at sykdomsaktiviteten avtok signifikant i MB-gruppa i forhold til kontrollgruppa. Det kan derfor ikke utelukkes at smerten sank som følge av den reduserte sykdomsaktiviteten, og ikke som resultat av styrketreningen. Det er som nevnt funnet sammenheng mellom sykdomsaktivitet og smerte (Vergne-Salle, et al., 2020). Sykdomsaktiviteten sank trolig som følge av at deltakerne i denne studien begynte med DMARD-medisinerings ved studiestart. Begge gruppene rapporteres å få signifikant redusert sykdomsaktivitet, men hvorfor MB-gruppas sykdomsaktivitet også reduserte signifikant i forhold til kontrollgruppa som startet opp med identisk medisinering er et interessant spørsmål.

I Rodrigues et al., (2020) hadde gruppene signifikant forskjell i smerteintensitet ved baseline, BF-RT gruppa hadde nemlig mer smerte enn de andre to gruppene. Samme studie fant også at BF-RT fikk signifikant smertereduksjon fra start til slutt innad i gruppa. Dette funnet blir



imidlertid mindre reliabelt, siden en kan påstå at BF-RT-gruppa hadde større «potensiale» for smertereduksjon sammenliknet med de andre gruppene. Det er derfor ikke utenkelig at eksempelvis HL-gruppa kunne vist samme signifikante smertelette dersom denne gruppa hadde hatt samme VAS-utgangspunkt som BF-RT hadde. Studien oppga også å være en randomisert kontrollert studie, som tilsier at baselinekarakteristikken ikke burde inneholde store forskjeller mellom gruppene. Det kan likevel hende at de hadde fokus på at andre variabler skulle være jevne, som eksempelvis alder, sykdomsaktivitet og -varighet og så videre.

Moderat belastning ser ved første øyekast ut til å ha bedre effekt på smerte enn LB- og HB-trening, ved at den ikke øker, men til og med medfører redusert smerte. Reliabiliteten til dette funnet er imidlertid marginalt fordi begge studiene som finner signifikant bedring av smerte som følge av MB har svakheter. I Häkkinen et al., (2001) initierte de medisineringsstudier ved studiestart som trolig har hatt smertepåvirkning, og McMeeken et al., (1999) hadde kun 35 deltakere totalt. Samtidig tar vi i denne gjennomgangen heller ikke stilling til om denne treningsbelastningen er den beste for å påvirke andre faktorer, som for eksempel funksjon og styrke. To av studiene fant signifikant smertereduksjon innad i sine respektive HB-grupper, men resultatene har begrenset verdi fordi begge har inkludert relativt få deltakere (Morsley et al., 2017; Rall et al., 1996). De sammenliknet heller ikke disse gruppene med kontrollgrupper som har RA, dette medfører at en ikke vet effekten i forhold til annen intervensjon, eller i forhold til en gruppe som ikke har foretatt seg noe. Kun Rall et al., (1996) kontrollerte for at deltakerne hadde stabil sykdomsaktivitet før studiestart, men dette er også den av de to med færrest deltakende individer med (N=8).

Majoriteten av studiene inkluderte personer med RA under stabil medisinerings, og dette kan ha gitt mindre representative resultater. Det kan tenkes at de med stabil medisinerings også hadde sykdommen mest under kontroll. At individene som kanskje hadde mest ustabil sykdomsaktivitet ikke deltok, gjør at resultatene i studien ikke nødvendigvis er representative for alle individer med revmatoid artritt. Resultatene kunne derfor kanskje sett annerledes ut dersom disse også hadde blitt inkludert. Det må også nevnes at rekrutteringen var frivillig i alle studiene. Dette kan innebære at gruppene ble bestående av de mest motiverte og positivt innstilte individene, mens de mer umotiverte ikke ble representert. Høy sykdomsaktivitet kan også være en mulig årsak til at flere individer ikke kunne eller ville delta, på grunn av manglende overskudd eller betydelige smerter.

I Rodrigues et al. (2020) forekom som tidligere nevnt et tilfelle av avbrutt intervensjon, samt treningsindusert smerte i HB gruppa. Denne studien finner videre at BFR ga lignende økning i styrke i beinpress og beinstrekk og hypertrofi i quadriceps som HB trening hos deltakere med RA. Det virker som at LB-BFR submaksimalt og til utmattelse gir lignende styrke og hypertrofi som HB. Submaksimal trening gir mindre delayed onset muscle soreness (DOMS) enn til utmattelse (Bjørnsen et al., 2021). DOMS virker å være en gjengående grunn til redusert compliance blant deltakere i flere studier (Goode et al., 2014; Ripley et al., 2021). LB-BFR trening kan dermed være en hensiktsmessig treningsmetode for individer med RA for å inducere lignende hypertrofi og styrke som tradisjonell styrketrening, samt opprettholde god compliance over lenger tid.

I Jønsson et al. (2020) fant de en svært lav reduksjon i smerteaktivitet i LB-gruppa, og ingen endring hos LB-BFR-gruppa. Sykdomsaktiviteten til begge gruppene ved baseline var svært lav (LB = 2.2 og LB-BFR = 2.4). Dette tilsvarer som nevnt i innledningen remisjon (Gossec, 2018). Dette gjør at denne studien ikke gir et (reliabelt) svar på styrketreningens effekt på smerte hos disse deltakerne, siden de hadde marginalt både med smerte og sykdomsaktivitet, kun at treningen hvert fall ikke forverrer smerteintensiteten. I tillegg ser vi at LB hadde mer smerte ved baseline, noe som gjøre det vanskeligere å sammenlikne gruppene. At sykdomsaktiviteten tilsvarer remisjon fører også til at studien er mindre representativ for individer med høyere sykdomsaktivitet.

#### 4.4 Betydning for fysioterapi

Målet ved behandling rettet mot RA er å oppnå smertelette, forebygge leddskade og tap av funksjon. Fysioterapiintervensjoner forsterker medisinsk terapi betydelig ved å hjelpe individer med å leve med tilstanden og sikre best mulig funksjon i dagliglivet (Kavuncu & Evcik, 2004). Blant de ulike fysioterapirettede intervensjonene er dynamisk trening vist å være effektivt for å øke aerob kapasitet, muskelstyrke og leddmobilitet (Van den Ende et al., 1998). Strasser et al., (2010) anser styrke- og utholdenhetstrening som et integrert element i effektiv behandling av RA. Det er derfor av relevans å vite hvordan styrketrening påvirker smerte ved denne tilstanden, og eventuelt om ulik belastning gir ulik påvirkning, siden det i hovedsak er fysioterapeuter som er ansvarlige for treningsintervensjoner blant individer diagnostisert med RA.

Funnene våre indikerer at styrketrening er gjennomførbart for individer med RA sett i sammenheng med smerte. Ingen belastningsgrad medfører økt smerteintensitet på sikt, men høy belastning ser oftere ut til å gi treningsindusert smerte. Det at moderat belastning ser ut til å kunne redusere smerteintensitet er av klinisk interesse. Kanskje er moderat belastning et bedre valg enn høy belastnings styrketrening når en legger opp trening for disse individene. Trening som ikke gjør vondt, vil både være mer gjennomførbart, og kan muligens sikre bedre compliance.

## 5.0 Konklusjon

Styrketrening medfører ingen forverring av smerteintensitet over tid hos individer med revmatoid artritt. Styrketrening på moderat belastning ser i tillegg ut til å kunne medføre smertereduksjon hos disse individene, selv om bevisgrunnlaget for dette er svakt grunnet metodiske svakheter og få deltakere i de respektive studiene. I gruppene som trente styrketrening på høy belastning, rapporteres det i større grad om treningsindusert smerte enn ved henholdsvis moderat- og lav belastning. Det er derfor tenkelig at moderat- og lav belastnings styrketrening medfører bedre compliance enn høy belastning. Videre forskning kan med fordel undersøke virkningene av styrketrening på moderat belastning i større grupper med revmatoid artritt, og gjerne over lengere tid. Lav belastnings styrketrening med okklusjon er også av interesse for videre forskning. Treningsmetoden er tidligere rapportert å gi gode resultater i form av styrke og hypertrofi, og den medfører mindre mekanisk stress på leddene, noe som kan være en svært hensiktsmessig kombinasjon for individer med revmatoid artritt. Ny forskning burde også i større grad sammenlikne styrketrening med andre treningsformer for å øke innsikten i eksempelvis styrketrenings effekt på smerte sammenliknet med bevegelsestrening. Denne oppgaven understreker også viktigheten av denne kunnskapen for fysioterapeuter, siden de i mange tilfeller organiserer, planlegger og leder trening for individer med RA.

## 6.0 Tabeller og vedlegg

Oversikt over inkluderte studier (tabell 2)						
Forfatter + årstall	Metode	Deltagere	Kjønn + alder	Intervensjons-hyppighet og -varighet	Trenings-belastning	Intervensjonsgruppes trening
Ellegaard 2013	Controlled trial	Alle deltakere hadde RA N=36	♀, Median alder 60	Daglig 8 uker	60% av maks grepsstyrke Målt ved baseline og studieslutt.	1 øvelse, grepsstyrkeøvelse med gummiball. 2-3*5reps, 1 rep = 10s. Tidsbruk per økt ikke oppgitt.
Ellegaard 2019	RCT	Alle deltakere hadde RA n=54 n=27 IG n=27 CG	♀, Alder: 51-77 Gj.sn. alder: 63,7	4-7x/uke 8 uker	Økende belastning. Fra nivå 3-4 uke 1-2, til 5-6 på Borg CR-10 skala uke 5-8. Testet ikke 1RM.	Benyttet «theraputty» og strikker til styrketreningen. Økende volum. Fra 3x8 uke 1-6, til 3x10 uke 7-8. 7 øvelser per økt, 35 minutter per økt.
Häkkinen 2001 + 2004	RCT +followup	Alle deltakere hadde RA. n=62 n=31 CG n=31 IG	n= 24 ♂ n= 38 ♀ Alder: 38-60 Gj.sn. alder: 49	2x/uke 24 måneder	50-70% av 1RM Evaluerte belastning hver 6mnd.	Styrketrening for over- og underex. 2*8-12reps per øvelse. Bruk av strikker og manualer. 45 minutter per økt.
Jønsson 2021	RCT pilot	Alle deltakere hadde RA n=18 n=9 CG n=9 IG	♀ alder 18-65	3x/uke 4 uker	30-40% (LE, LC) & 50% (LP) av 1RM Fant 1RM ved å beregne 3RM. Målte 3RM v/start og slutt.	3 serier med repetisjoner til utmattelse. 45 sekunder pause mellom hvert sett. Begge gruppene gjorde dette, men LB-BFR brukte okklusjonsbånd på leg extension og leg curl.  Leg extension, leg curl og leg press. 3 sett med så mange reps deltakerne klarte, med 45 sek pauser mellom sett. Med okklusjonsbånd på leg extension og leg curl i den ene gruppa, mens en annen gruppe trente det samme uten okklusjon. 45 minutter per økt.
Komatireddy 1997	RCT	Alle deltakere hadde RA n=49 n=24 CG n=25 IG	n= 12 ♂ n=37 ♀ Alder: 35-76 Gj.sn. alder: 59,1	3x/uke 12 uker	3-4 på Borg CR-10 skala. Testet MGS og isokinetisk styrke v/baseline, 6 og 12 uker.	Lav belastnings sirkeltrening styrke, ca 12-15 reps per øvelse i 1 runde. 1 øvelse varte i 30 sekunder, så 30 sekunder pause før neste øvelse. 2-3 runder hver økt. Bruk av ankel-/håndleddsmansjetter, manualer og strikker. 20-27 minutter per økt.
Lourenzi 2017	RCT Undersøkerne blindet	Alle deltakere hadde RA	n= 5 ♂ n= 55 ♀	2x/uke 12 uker	50 & 70% av 1RM	Trening av trunkusfleksorer og -ekstensorer, knefleksorer og -ekstensorer, hofteddadduktorer

		n=60 n= 27 IG n=33 CG	alder: 41-59 Gj.sn. alder: 51,8		1RM sjekket ved baseline og hver 4. uke.	og -abduktorer, albuefleksorer og -ekstensorer, skulderabduktorer, håndleddsflexorer og -ekstensorer. Spesifikke styrkemaskiner og manualer ble benyttet. Totalt 12 øvelser, 2*8 reps per øvelse, med 2 min pause mellom sett. 50-60 minutter per økt.
Lyngberg 1994	Controlled trial	Alle deltakere hadde RA n=9	♀ Alder: 29-72 Gj.sn. alder: 60	3x/uke 2 perioder x 3 uker	50% av MVC MVC sjekket hver uke	ISOKINETISK: 1 øvelse, ekstensortrening av høyre kne, 4 variasjoner (hastigheter, 60%/s, 90%/s, 120%/s, 180%/s) , 12 spark per variasjon med 1 minutt pause mellom hvert spark, 15 min per økt. ISOMETRISK: 1 øvelse, 2 variasjoner (60° og 90° fleksjon i kne v/utgangsstilling), 2x12 reps, 3 sek per hold og 3 sek pause før neste rep. 1 minutt mellom hver serie, 15 min per økt.
McMeeken 1999	RCT	Alle deltakere hadde RA. n=35 n=18 CG n=17 IG	n= 6 ♂ n= 29 ♀ Alder: 34-64 Gj.sn. alder: 50,6	2-3x/uke 6 uker	70% av PAV PAV målt ved baseline og studieslutt	Trening med dynamometer, 70% av maksimal hastighet, quadriceps og hamstrings. 4*5reps, 10sek pause mellom reps og 1min pause mellom sett. 45 minutter per økt.
Morsley 2018	Feasibility study	n= 83 n=29 RA	40% ♂ 60% ♀ Alder 16-78 Gj.sn. alder 51,2	3x/uke 6 uker	80% 1RM* Ikke spesifisert hvor ofte dette er målt.	Instruert styrketrening 1x/uke i 6 uker + oppfordring til deltakere om å trene 2x/uke ekstra i tillegg. Store muskelgrupper 3*8-12reps. 1-2min pause mellom sett. 45 minutter per økt.
Piva 2019	RCT pilot Undersøkerne Blindet	Alle deltakere hadde RA n=59 n=31 elektro n=28 styrke	n= 11 ♂ n= 48 ♀ Alder: 48-72 Gj.sn. alder: 59,1	2-3x/♂ 16 uker	80% av 1RM Målt hver 4. uke.	Trente leg extension og leg press 3*8reps, med 2 min pause mellom sett. 45 minutter per økt.
Rall 1996	Controlled trial	n=30 n=8 RA n=8 unge n=8 eldre IG n=6 eldre CG	n= 11 ♂ n=19 ♀ Alder: 22-80	2x/uke 12 uker	80% av 1RM 1RM målt hver andre uke.	Trente alle store muskelgrupper. 3*8reps per øvelse med 2 min pause mellom sett. 5 øvelser per økt, 45 minutter per økt.

Rodrigues 2020	RCT Undersøkerne blindet	Alle deltakere hadde RA n=48 n=16 HL-RT n=16 BFRT n=16 CG	♀ Alder: 46-67 Gj.sn. alder: 58,6	2x/uke 12 uker	70 & 30% av 1RM 1RM målt hver 4. uke.	En gruppe trente 4*10reps på 70% av 1RM. En gruppe trente 4*15reps på 30% av 1RM med okklusjonsbånd. 1min pause mellom sett hos begge grupper. Leg press og leg extension. Tidsbruk per økt ikke oppgitt.
Speed 2010	Controlled trial	n=28 n=14 RA n=14 friske	♀ Alder: 24-70 Gj.sn. alder: 47,8	Daglig i 6 uker, deretter 2x/dag i 6 uker. 12 uker	MGS målt v/baseline, 3, 6 og 12 uker.	Progressiv grepsstyrketrening kun for høyre hånd. «mid-range gripping» med en gummiball med håndleddet i 30 grader ekstensjon. 10 maksimale repetisjoner, der hver enkelt repetisjon varte i 10 sekunder ble gjennomført med 1 minutt pause mellom repetisjonene. Tidsbruk ikke oppgitt, men kan anta at hver «økt» tok ~11 minutter, grunnet oppgitt pause og hver repetisjon tok 10 sekunder, og siden det kun var 1 øvelse.

CG: control group; IG: intervention group; HL-RT: high load-resistance training; BFRT: blood flow restriction training; LB: low resistance; VAS: visual analogue scale;

NPRS: numeric pain rating scale; RM: repetisjon maksimum; MGS: maximal grip strength; LE: leg extension; LC: leg curl; LP: leg press;

MVC: maximal voluntary contraction; PAV: peak angular velocity \*Baserer treningsintervensjonen på en annen studie, der det trenes på 80% av 1RM

### Resultater inkluderte studier (Tabell 3)

Forfatter + årstall	Måleenhet for smerte	Baseline	Etter 3 uker	Etter 4 uker	Etter 6 uker	Etter 8 uker	Etter 12 uker	Etter 16 uker	Etter 24 uker	Etter 6 mnd.	Etter 12 mnd.	Etter 18 mnd.	Etter 24 mnd.	Etter 5 år	P-verdi innad i grupper isolert	P-verdi mellom grupper
Ellegaard 2013	VAS 100mm	Wrist pain rest: <b>8,5mm</b> Wrist pain activity: <b>19,2mm</b>				5,4 12,2									0,199 0,042*	-
Ellegaard 2019	VAS 100mm	(IG//CG) Aktivitet, høyre: <b>50//32</b> Aktivitet, venstre: <b>50//26</b> Hvile, høyre: <b>29 //19</b> Hvile, venstre: <b>39//14</b>				48,9//32,57 44,74//25,22 27,57//21,87 37,33//18,41										0,74 0,41 0,40 0,30
Häkkinen 2001 + 2004	VAS 100mm	CG: <b>41,3</b> IG: <b>41,7</b>								28,6 20,0	24,2 21,1	24,5 14,6	24,9 13,7	25,9 22,0	-	-
Jønsson 2021	VAS 10cm	LB-BFR gruppa: <b>0,5</b> LB gruppa: <b>3,0</b>		0,6 2,3											-	0,8474
Komatireddy 1997	VAS 10cm	CG: <b>4,0</b> IG: <b>3,5</b>					4,7 4,2									0,72
Lourenzi 2017	<u>NPRS</u>	CG: <b>4,1</b> IG: <b>4,6</b>			3,9 4,3		3,9 3,4		3,7 3,8						-	0,114
Lyngberg 1994		Ikke tallbaserte resultater														

McMeeken 1999	VAS 10cm	CG: <b>4,1</b> IG: <b>4,3</b>			<b>3,9</b> <b>2,4</b>														0,031 *
Morsley 2018	VAS 100mm	Rapporterer kun forandring RA-gruppa: <b>-4,46</b> Alle deltagere (inkl. RA): <b>-7,75</b>																	0,741 0,003*
Piva 2019	NPRS	Elektro: <b>2,8</b> Styrke: <b>3,2</b>						<b>2,6</b> <b>2,6</b>											0.620
Rall 1996	VAS 15cm	<b>5,5</b>					<b>4,3</b>												0,05*
Rodrigues 2020	VAS 10cm	CG: <b>2,59</b> HL-RT: <b>3,22</b> LB-BFRT: <b>4,73</b>					<b>2,81</b> <b>3,15</b> <b>2,30</b>												0,339 0,969 0,002*
Speed 2010	VAS 100mm	<b>3,3</b>	<b>2,0</b>		<b>3,1</b>		<b>2,9</b>												-

CG: control group; IG: intervention group; HL-RT: high load-resistance training; BFRT: blood flow restriction training; LB: low resistance; VAS: visual analogue scale;

NPRS: numeric pain rating scale.



## Gjennomsnittlig forandring (Tabell 4)

Forfatter + årstall	Måleenhet for smerte	Endring smerte: start til slutt	Endring smerte: samtlige omregnet til 100mm VAS
Ellegaard 2013	VAS 100mm	-3,1mm Hvile -7mm Aktivitet	-3,1mm Hvile -7mm Aktivitet
Ellegaard 2019	VAS 100mm	Smerte hånd aktivitet IG//CG: HØ: -1,1//0,57 VE: -5,26//-0,78 Smerte hånd hvile IG//CG HØ: -1,43//2,87 VE: -1.67//4,41	Smerte hånd aktivitet IG//CG: HØ: -1,1//0,57 VE: -5,26//-0,78 Smerte hånd hvile IG//CG HØ: -1,43//2,87 VE: -1.67//4,41
Häkkinen 2001 + 2004	VAS 100mm	(2001) -16,4mm CG -28mm IG	(2001) -16,4mm CG -28mm IG
		(2004) -15,4mm CG -19,7mm IG	(2004) -15,4mm CG -19,7mm IG
Jønsson 2021	VAS 10cm	0cm LB-BFR -0,6cm LB	0mm -6mm
Komatireddy 1997	VAS 10cm	0,7cm CG 0,7cm IG	7mm CG 7mm IG
Lourenzi 2017	<u>NPRS</u>	-0,4 CG -0,8 IG	-4mm CG -8mm IG
Lyngberg 1994	-	-	-

McMeeken 1999	VAS 10cm	-0,2cm CG -1,9cm IG	-2mm CG -19mm IG
Morsley 2018	VAS 100mm	-4,46 RA -7,75 alle deltakere i studien samlet	-4,46 RA -7,75 alle deltakere i studien samlet
Piva 2019	NPRS	-0,2 Elektro -0,6 Styrke	-2mm Elektro -6mm Styrke
Rall 1996	VAS 15cm	-1,2cm	-8mm
Rodrigues 2020	VAS 10cm	0,22cm CG -0,07cm HL-RT -2,43cm BF-RT	2,2mm CG -0,7mm HL-RT -24,3mm BF-RT
Speed 2010	VAS 100mm	-0,4mm	-0,4mm

CG: control group; IG: intervention group; HL-RT: high load-resistance training; BFRT: blood flow restriction training; LB: low resistance; VAS: visual analogue scale;

NPRS: numeric pain rating scale; HØ: høyre; VE: venstre

Sykdomsaktivitet (DAS28) og -varighet (Tabell 5)				
Forfatter + årstall	DAS28 (median eller gj.sn.) baseline	DAS28 studieslutt	Gj.sn. sykdomsvarighet	Endring smerte: samtlige omregnet til 100mm VAS
Ellegaard 2013	CG: 2,8 IG: 2,6	-	CG: 10år IG: 8år	- -3,1mm Hvile -7mm Aktivitet
Ellegaard 2019	CG: 3,2 IG: 3,6	-	10,3år 3,1år	Smerte hånd aktivitet IG//CG: HØ: -1,1//0,57 VE: -5,26// -0,78 Smerte hånd hvile IG//CG HØ: -1,43//2,87 VE: -1.67//4,41
Häkkinen 2001 + 2004	CG: 4,9 IG: 4,4	(2001): CG: 2,7 IG: 2,2	Symptomvarighet: 8mnd 10mnd	(2001) -16,4mm CG -28mm IG
		(2004): CG: 3,0 IG: 2,3		(2004) -15,4mm CG -19,7mm IG
Jønsson 2021	LB-BFR: 2,4 LB: 2,2	-	LB-BFR: 60mnd LB: 105mnd	0mm -6mm
Komatireddy 1997	-	-	12,3år 16,3år	7mm CG 7mm IG

Lourenzi 2017	CG: 4,18 IG: 4,23	3,94 3,91	9,1år 11,3år	-4mm CG -8mm IG
Lyngberg 1994	-	-	12år	-
McMeeken 1999	-	-	-	-2mm CG -19mm IG
Morsley 2018	-	-	-	-4,46 RA -7,75 alle deltakere i studien samlet
Piva 2019	Elektro: 4,1 Styrke: 3,8	3,5 3,5	14,2år 17,1år	-2mm Elektro -6mm Styrke
Rall 1996	-	-	14,6år	-8mm
Rodrigues 2020	CG: 2,66 HL-RT: 2,76 BF-RT: 2,72	-	12,8år 15,6år 19,0år	2,2mm CG -0,7mm HL-RT -24,3mm BF-RT
Speed 2010	-	-	87,5mnd	-0,4mm

DAS28: disease activity score; CG: control group; IG: intervention group; HL-RT: high load-resistance training; BFRT: blood flow restriction training; VAS: visual analogue scale; HØ: høyre; VE: venstre

## 7.0 Referanser

- Baillet, A., Vaillant, M., Guinot, M., Juvin, R., & Gaudin, P. (2011). Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*, *51*(3), 519–527. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker330>
- Bjørnsen, T., Wernbom, M., Paulsen, G., Berntsen, S., Brankovic, R., Stålesen, H., Sundnes, J., & Raastad, T. (2021). Frequent blood flow restricted training not to failure and to failure induces similar gains in myonuclei and muscle mass. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *31*(7), 1420–1439. <https://doi.org/10.1111/sms.13952>
- Boissier, M.-C., Biton, J., Semerano, L., Decker, P., & Bessis, N. (2020). Origins of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, *87*(4), 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.11.009>
- Brown, S. C., Glass, J. M., & Park, D. C. (2002). The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain*, *96*(3), 279–284. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00457-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00457-2)
- Chaurasia, N., Singh, A., Singh, I., Singh, T., & Tiwari, T. (2020). Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, *9*(5), 2219. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_307\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_307_20)
- Buskila, D., & Sarzi-Puttini, P. (2008). Fibromyalgia and Autoimmune Diseases: The Pain behind Autoimmunity. *The Israel Medical Association Journal*, *10*. <https://www.ima.org.il/FilesUploadPublic/IMAJ/0/42/21053.pdf>
- Lee, Y. C., Chibnik, L. B., Lu, B., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Fossel, A. H., Helfgott, S. M., Solomon, D. H., Clauw, D. J., & Karlson, E. W. (2009). The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(5), R160. <https://doi.org/10.1186/ar2842>
- Cao, Y., Fan, D., & Yin, Y. (2020). Pain Mechanism in Rheumatoid Arthritis: From Cytokines to Central Sensitization. *Mediators of Inflammation*, *2020*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2020/2076328>

- Coury, F., Rossat, A., Tebib, A., Letroublon, M.-C., Gagnard, A., Fantino, B., & Tebib, J. G. (2009). Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia: A Frequent Unrelated Association Complicating Disease Management. *The Journal of Rheumatology*, *36*(1), 58–62. <https://doi.org/10.3899/jrheum.080366>
- Joharatnam, N., McWilliams, D. F., Wilson, D., Wheeler, M., Pande, I., & Walsh, D. A. (2015). A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, *17*(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0525-5>
- Day, M. L., McGuigan, M. R., Brice, G., & Foster, C. (2004). Monitoring exercise intensity during resistance training using the session RPE scale. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *18*(2), 353–358. Ovid. <https://oce.ovid.com/article/00124278-200405000-00027/HTML>
- Downie, W. W., Leatham, P. A., Rhind, V. M., Wright, V., Branco, J. A., & Anderson, J. A. (1978). Studies with pain rating scales. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *37*(4), 378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.37.4.378>
- Ellegaard, K., Torp-Pedersen, S., Lund, H., Pedersen, K., Henriksen, M., Danneskiold-Samsøe, B., & Bliddal, H. (2013). The effect of isometric exercise of the hand on the synovial blood flow in patients with rheumatoid arthritis measured by color Doppler ultrasound. *Rheumatology International*, *33*(1), 65–70. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2314-z>
- Ellegaard, K., von Bülow, C., Røpke, A., Bartholdy, C., Hansen, I. S., Rifbjerg-Madsen, S., Henriksen, M., & Wæhrens, E. E. (2019). Hand exercise for women with rheumatoid arthritis and decreased hand function: an exploratory randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1924-9>
- Faulkner, J. A. (2003). Terminology for contractions of muscles during shortening, while isometric, and during lengthening. *Journal of Applied Physiology*, *95*(2), 455–459. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00280.2003>

- Fleming, A., Benn, R. T., Corbett, M., & Wood, P. H. (1976). Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 35(4), 361–364. <https://doi.org/10.1136/ard.35.4.361>
- Fransen, J., & van Riel, P. L. C. M. (2005). The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35(4), 745–757, vii–viii. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.10.001>
- Gaujoux-Viala, C., Mouterde, G., Baillet, A., Claudepierre, P., Fautrel, B., Le Loët, X., & Maillefert, J.-F. (2012). Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: Which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine*, 79(2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.04.008>
- Goode, A. P., Reiman, M. P., Harris, L., DeLisa, L., Kauffman, A., Beltramo, D., Poole, C., Ledbetter, L., & Taylor, A. B. (2014). Eccentric training for prevention of hamstring injuries may depend on intervention compliance: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 49(6), 349–356. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093466>
- Gossec, L. (2018). Monitoring of Disease and Treatment of Patients With Rheumatic Disease. *Handbook of Systemic Autoimmune Diseases*, 15, 97–125. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63887-8.00005-0>
- Greenmyer, J. R., Stacy, J. M., Sahmoun, A. E., Beal, J. R., & Diri, E. (2020). DAS28-CRP Cutoffs for High Disease Activity and Remission Are Lower Than DAS28-ESR in Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatology*, 2(9), 507–511. <https://doi.org/10.1002/acr2.11171>
- Häkkinen, A., Sokka, T., & Hannonen, P. (2004). A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: A five-year followup. *Arthritis Care & Research*, 51(1), 56–62. <https://doi.org/10.1002/art.20088>
- Häkkinen, A., Sokka, T., Kotaniemi, A., & Hannonen, P. (2001). A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis &*

*Rheumatism*, 44(3), 515–522.

- Hu, H., Xu, A., Gao, C., Wang, Z., & Wu, X. (2021). The effect of physical exercise on rheumatoid arthritis: An overview of systematic reviews and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 77(2), 506–522. <https://doi.org/10.1111/jan.14574>
- Hurkmans, E., van der Giesen, F. J., Vliet Vlieland, T. P., Schoones, J., & Van den Ende, E. C. (2009). Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006853.pub2>
- Jensen, M. P., Karoly, P., & Braver, S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 27(1), 117–126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
- Jønsson, A., Johansen, C., Rolving, N., & Pfeiffer-Jensen, M. (2020). Feasibility and estimated efficacy of blood flow restricted training in female patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled pilot study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 50(3), 169–177. <https://doi.org/10.1080/03009742.2020.1829701>
- Katz, J., & Melzack, R. (1999). MEASUREMENT OF PAIN. *Surgical Clinics of North America*, 79(2), 231–252. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70381-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70381-9)
- Kavuncu, V., & Evcik, D. (2004). Physiotherapy in Rheumatoid Arthritis. *Medscape General Medicine*, 6(2). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395797/?report=printable>
- Kim, M.-K., Choi, J.-H., Gim, M.-A., Kim, Y.-H., & Yoo, K.-T. (2015). Effects of different types of exercise on muscle activity and balance control. *Journal of Physical Therapy Science*, 27(6), 1875–1881. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.1875>
- Komatireddy, G., Leitch, R., Browning, G., & Minor, M. (1997). Efficacy of low load resistive muscle training in patients with rheumatoid arthritis functional class II and III. *The Journal of Rheumatology*, 24(8), 1531–1539. Search life-sciences literature.
- Kubo, K., Komuro, T., Ishiguro, N., Tsunoda, N., Sato, Y., Ishii, N., Kanehisa, H., & Fukunaga, and T. (2006). Effects of Low-Load Resistance Training with Vascular



- Occlusion on the Mechanical Properties of Muscle and Tendon. *Journal of Applied Biomechanics*, 22(2), 112–119. <https://doi.org/10.1123/jab.22.2.112>
- Lee, Y. C., Chibnik, L. B., Lu, B., Wasan, A. D., Edwards, R. R., Fossel, A. H., Helfgott, S. M., Solomon, D. H., Clauw, D. J., & Karlson, E. W. (2009). The relationship between disease activity, sleep, psychiatric distress and pain sensitivity in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Research & Therapy*, 11(5), R160. <https://doi.org/10.1186/ar2842>
- Lemmey, A. B., Marcora, S. M., Chester, K., Wilson, S., Casanova, F., & Maddison, P. J. (2009). Effects of high-intensity resistance training in patients with rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 61(12), 1726–1734. <https://doi.org/10.1002/art.24891>
- Liao, C.-D., Chen, H.-C., Huang, S.-W., & Liou, T.-H. (2021). Exercise therapy for sarcopenia in rheumatoid arthritis: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Clinical Rehabilitation*, 00(0), 026921552110355. <https://doi.org/10.1177/02692155211035539>
- Lourenzi, F. M., Jones, A., Pereira, D. F., Santos, J. H. C. A. dos, Furtado, R. N. V., & Natour, J. (2017). Effectiveness of an overall progressive resistance strength program for improving the functional capacity of patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*, 31(11), 1482–1491. <https://doi.org/10.1177/0269215517698732>
- Lyngberg, K. K., Ramsing, B. U., Nawrocki, A., Harreby, M., & Danneskiold-Samsøe, B. (1994). Safe and effective isokinetic knee extension training in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 37(5), 623–628. <https://doi.org/10.1002/art.1780370504>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>
- McMeeken, J., Stillman, B., Story, I., Kent, P., & Smith, J. (1999). The effects of knee extensor and flexor muscle training on the timed-up-and-go test in individuals with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy Research International*, 4(1), 55–67. <https://doi.org/10.1002/pri.1999.4.1.55>

- McWilliams, D., & Walsh, D. (2017). S-94. *Clin Exp Rheumatol*, 35, 94–101.  
<https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=12176>
- Morsley, K., Berntzen, B., Erwood, L., Bellerby, T., & Williamson, L. (2017). Progressive resistance training (PRT) improves rheumatoid arthritis outcomes: A district general hospital (DGH) model. *Musculoskeletal Care*, 16(1), 13–17.  
<https://doi.org/10.1002/msc.1193>
- Nikolaus, S., Bode, C., Taal, E., & van de Laar, M. A. F. J. (2013). Fatigue and Factors Related to Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care & Research*, 65(7), 1128–1146. <https://doi.org/10.1002/acr.21949>
- Katz, P. (2017). Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*, 19(5). <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0649-5>
- Pain Management Guideline Panel. (1992). Clinicians' quick reference guide to acute pain management in infants, children, and adolescents: Operative and medical procedures. *Journal of Pain and Symptom Management*, 7(4), 229–242.  
[https://doi.org/10.1016/0885-3924\(92\)90079-w](https://doi.org/10.1016/0885-3924(92)90079-w)
- Peres, D., Sagawa, Y., Dugué, B., Domenech, S. C., Tordi, N., & Prati, C. (2017). The practice of physical activity and cryotherapy in rheumatoid arthritis: systematic review. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 53(5), 775–787.  
<https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04534-2>
- Piva, S. R., Khoja, S. S., Toledo, F. G. S., Chester-Wasko, M., Fitzgerald, G. K., Goodpaster, B. H., Smith, C. N., & Delitto, A. (2019). Neuromuscular Electrical Stimulation Compared to Volitional Exercise for Improving Muscle Function in Rheumatoid Arthritis: A Randomized Pilot Study. *Arthritis Care & Research*, 71(3), 352–361.  
<https://doi.org/10.1002/acr.23602>
- PubMed. (2019). *About - PubMed*. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *PAIN, Articles in Press* (9). <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>

- Rall, L. C., Meydani, S. N., Kehayias, J. J., Dawson-Hughes, B., & Roubenoff, R. (1996). The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis & Rheumatism*, 39(3), 415–426. <https://doi.org/10.1002/art.1780390309>
- Ranzolin, A., Brenol, J. C. T., Bredemeier, M., Guarienti, J., Rizzatti, M., Feldman, D., & Xavier, R. M. (2009). Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 61(6), 794–800. <https://doi.org/10.1002/art.24430>
- Joharatnam, N., McWilliams, D. F., Wilson, D., Wheeler, M., Pande, I., & Walsh, D. A. (2015). A cross-sectional study of pain sensitivity, disease-activity assessment, mental health, and fibromyalgia status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0525-5>
- Ripley, N. J., Cuthbert, M., Ross, S., Comfort, P., & McMahon, J. J. (2021). The Effect of Exercise Compliance on Risk Reduction for Hamstring Strain Injury: A Systematic Review and Meta-Analyses. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11260. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111260>
- Rodrigues, R., Ferraz, R. B., Kurimori, C. O., Guedes, L. K., Lima, F. R., de Sá-Pinto, A. L., Gualano, B., & Roschel, H. (2020). Low-load resistance training with blood flow restriction increases muscle function, mass and functionality in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 72(6). <https://doi.org/10.1002/acr.23911>
- Scott, J. T. (1960). Morning Stiffness in Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 19(4), 361–368. <https://doi.org/10.1136/ard.19.4.361>
- Scott, J., & Huskisson, E. C. (1976). Graphic representation of pain. *Pain*, 2(2), 175–184. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(76\)90113-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(76)90113-5)
- Sharpe, M. (2002). ABC of psychological medicine: Fatigue. *BMJ*, 325(7362), 480–483. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7362.480>

- Shinohara, M., Kouzaki, M., Yoshihisa, T., & Fukunaga, T. (1997). Efficacy of tourniquet ischemia for strength training with low resistance. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 77(1-2), 189–191. <https://doi.org/10.1007/s004210050319>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055), 2023–2038. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30173-8)
- Sokka, T. (2003). Work disability in early rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 21(5 Suppl 31), S71-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14969054/>
- Son, K. M., Kang, S. H., Seo, Y. I., & Kim, H. A. (2021). Association of body composition with disease activity and disability in rheumatoid arthritis. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 36(1), 214–222. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.006>
- Speed, C. A., & Campbell, R. (2010). Mechanisms of strength gain in a handgrip exercise programme in rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 32(1), 159–163. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1596-x>
- Strasser, B., Leeb, G., Strehblow, C., Schobersberger, W., Haber, P., & Cauza, E. (2010). The effects of strength and endurance training in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 30(5), 623–632. <https://doi.org/10.1007/s10067-010-1584-2>
- Symmons, D. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology*, 41(7), 793–800. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/41.7.793>
- Scott, D. L., Wolfe, F., & Huizinga, T. W. J. (2010). Rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)*, 376(9746), 1094–1108. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60826-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60826-4)
- Takarada, Y., Takazawa, H., Sato, Y., Takebayashi, S., Tanaka, Y., & Ishii, N. (2000). Effects of resistance exercise combined with moderate vascular occlusion on muscular function in humans. *Journal of Applied Physiology*, 88(6), 2097–2106. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.6.2097>
- Van den Ende, C. H., Vliet Vlieland, T. P., Munneke, M., & Hazes, J. M. (1998). Dynamic exercise therapy in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 37(6), 677–687. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/37.6.677>

- van Riel, P. L. C. M. (2000). Clinical outcome measures in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59(90001), 28i31. [https://doi.org/10.1136/ard.59.suppl\\_1.i28](https://doi.org/10.1136/ard.59.suppl_1.i28)
- Vergne-Salle, P., Pouplin, S., Trouvin, A. P., Bera-Louville, A., Soubrier, M., Richez, C., Javier, R. M., Perrot, S., & Bertin, P. (2020). The burden of pain in rheumatoid arthritis: Impact of disease activity and psychological factors. *European Journal of Pain*, 24(10), 1979–1989. <https://doi.org/10.1002/ejp.1651>
- Web of Science. (2019). *Web of Science Platform - Web of Science Group*. Web of Science Group. <https://clarivate.com/webofsciencegroup/solutions/webofscience-platform/>
- Wen, Z., & Chai, Y. (2021). Effectiveness of resistance exercises in the treatment of rheumatoid arthritis. *Medicine*, 100(13), e25019. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025019>
- West, S. G., Duan, N., Pequegnat, W., Gaist, P., Des Jarlais, D. C., Holtgrave, D., Szapocznik, J., Fishbein, M., Rapkin, B., Clatts, M., & Mullen, P. D. (2008). Alternatives to the Randomized Controlled Trial. *American Journal of Public Health*, 98(8), 1359–1366. <https://doi.org/10.2105/ajph.2007.124446>
- Williams, M. A., Srikesavan, C., Heine, P. J., Bruce, J., Brosseau, L., Hoxey-Thomas, N., & Lamb, S. E. (2018). Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003832.pub3>
- Yasuda, T., Ogasawara, R., Sakamaki, M., Ozaki, H., Sato, Y., & Abe, T. (2011). Combined effects of low-intensity blood flow restriction training and high-intensity resistance training on muscle strength and size. *European Journal of Applied Physiology*, 111(10), 2525–2533. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1873-8>