



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

최 승 욱 교수지도
박사학위 청구논문

운동 프로그램이 혈액투석 환자의
투석효율과 혈압에 미치는 효과
-체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석-

2021

성신여자대학교 대학원
체육학과
유 향 숙

운동 프로그램이 혈액투석 환자의
투석효율과 혈압에 미치는 효과
-체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석-

최 승 욱 교수지도

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2021년 6월

성신여자대학교 대학원

체육학과

유 향 숙

인 준 서

유향숙의 박사학위 논문으로 인준함

2021년 6월

심사위원장 양 윤 권 (서명 또는 인)

심사위원 최 철 순 (서명 또는 인)

심사위원 김 하 영 (서명 또는 인)

심사위원 남 상 석 (서명 또는 인)

심사위원 최 승 욱 (서명 또는 인)

성신여자대학교 대학원

논문개요

본 연구는 국내·외 선행논문을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하여 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 규명하고 그 실증적인 근거를 제시하고자 하였다.

문헌검색은 PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, RISS 등의 데이터베이스에서 1824편이 검색되었다. 이 중 본 연구의 선정기준에 부합되는 26편의 문헌이 선정되었고 이를 바탕으로 메타분석과 네트워크 메타분석을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 직접비교인 메타분석 결과, 혈액투석 환자의 투석효율에는 유의한 효과가 나타나지 않았고 수축기·이완기 혈압에는 유의한 효과가 나타났다.

둘째, 하위집단별 분석결과, 운동유형에 따른 분석에서 투석효율에는 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 복합운동이 효과적인 것으로 나타났다. 또, 운동 프로그램 기간에 따른 분석에서 투석효율에는 3개월 이하의 운동 프로그램이, 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월의 운동 프로그램이 유의한 효과가 있었다. 운동시간에 따른 분석에서 투석효율에는 유의한 효과가 나타나지 않았고 수축기·이완기 혈압에는 30~60분의 운동 프로그램이 유의한 효과가 나타났다.

셋째, 네트워크 메타분석 결과, 투석효율에는 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았고 일관성이 지지되었다.

넷째, 하위집단별 네트워크 메타분석 결과, 운동 프로그램의 기간에 따른 분석에서 투석효율에는 3개월 이하의 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월의 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았다. 또한, 운동 프로그램의 시간에 따른 분석에서 투석효율에는 30~60분의 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 30~60분의 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았다.

결론적으로 메타분석과 네트워크 메타분석에서 투석효율에는 3개월 이하, 30~60분의 유산소 운동이 효과적이며 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월, 1회 30~60분의 복합운동이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

따라서, 향후 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압 관리를 위한 운동 프로그램은 이러한 근거를 바탕으로 유산소 운동이 30분 정도 포함된 복합운동을 주 3회, 1회 30~60분, 3~6개월 정도 실시하는 것이 가장 바람직할 것이다.

목 차

논문 개요

I. 서론	1
1. 연구 필요성	1
2. 연구 목적	5
3. 연구 가설	6
4. 용어 정의	6
II. 이론적 배경	8
1. 체계적 문헌고찰(Systematic Review)	10
1) 체계적 문헌고찰의 개념	10
2) 체계적 문헌고찰 수행 단계	10
2. 네트워크 메타분석(Network Meta-Analysis)	11
1) 네트워크 메타분석의 개념	11
2) 네트워크 메타분석의 이해	12
3. 혈액투석과 혈액투석 환자	17
1) 혈액투석의 역사	18
2) 혈액투석의 개념과 원리	19
3) 혈액투석 환자의 투석효율	20
4) 혈액투석 환자의 혈압	22
5) 혈액투석 환자의 운동	24

Ⅲ. 연구방법	27
1. 연구 설계	27
2. 검색 전략과 문헌 검색	27
3. 문헌 선정과 선정기준	28
4. 자료 추출 및 코딩	29
5. 통계분석	29
1) 메타분석(Direct meta-analysis) 도구	30
(1) 효과크기(Effect size) 계산	30
(2) 효과크기(Effect size) 해석	32
(3) 동질성 검증과 효과모형	33
(4) 보고 비뚤림 검증(Publication bias)	34
(5) 민감도 분석(Sensitivity analyses)	36
2) 네트워크 메타분석(Network meta-analysis) 도구	37
(1) 자료의 입력과 불러오기	38
(2) 네트워크 모델과 Network plot	38
(3) MCMC(Markov-Chain Monte Carlo) 시뮬레이션	39
(4) 일관성 검정(Inconsistency test)	40
(5) 숲 그림(Network forest plot)	41
(6) 프로그램 간 비교우위 선정(Program ranking)	41
Ⅳ. 연구결과	42
1. 체계적 문헌고찰 결과	42
1) 문헌검색 및 선정결과	42
2) 체계적 문헌고찰 결과	44
2. 메타분석(Direct meta-analysis) 결과	53

1) 선정문헌의 비뚤림 위험평가(Risk of bias)	53
2) 운동 프로그램의 전체 효과크기	58
3) 운동 프로그램의 하위집단별 효과크기	55
3. 네트워크 메타분석(Network Meta-Analysis) 결과	75
1) 운동 프로그램의 전체 네트워크 효과크기	75
2) 운동 프로그램의 하위집단별 네트워크 효과크기	100
 V. 논의	 149
 VI. 결론 및 제언	 155

참고문헌

ABSTRACT

표 목 차

<Table 1> Eligibility criteria	29
<Table 2> Continuous data.	31
<Table 3> Characteristics of selected Studies	48

그림 목 차

Figure 1. Classification of reviews	9
Figure 2. Network meta-analyses	14
Figure 3. Indirect treatment comparison	15
Figure 4. Mixed treatment comparison	17
Figure 5. Flow diagram of the study selection.	43
Figure 6. Risk of bias graph	53
Figure 7. Risk of bias summary	54
Figure 8. Forest plot of comparison: Kt/V	55
Figure 9. Forest plot of comparison: SBP	56
Figure 10. Forest plot of comparison: DBP	57
Figure 11. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, Kt/V.	59
Figure 12. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, Kt/V.	59
Figure 13. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, SBP.	61
Figure 14. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, SBP.	61
Figure 15. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, DBP.	63

Figure 16. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, DBP	63
Figure 17. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, Kt/V	65
Figure 18. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, Kt/V	65
Figure 19. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, SBP	67
Figure 20. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, SBP	67
Figure 21. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, DBP	69
Figure 22. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, DBP	69
Figure 23. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, Kt/V	71
Figure 24. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, Kt/V	71
Figure 25. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, SBP	73
Figure 26. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, SBP	73
Figure 27. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, DBP	75
Figure 28. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time,	

DBP	75
Figure 29. Network sumary(Kt/V)	76
Figure 30. Network plot(Kt/V)	77
Figure 31. Summary of MCMC simulation(Kt/V)	78
Figure 32. Trace & density plot(Kt/V)	79
Figure 33. Gelman–Rubin plot(Kt/V)	80
Figure 34. Forest plot of consistency model(Kt/V)	81
Figure 35. Forest plot of compare with control(Kt/V)	82
Figure 36. Rank probability of exercise program(Kt/V)	83
Figure 37. Rank plot of exercise program(Kt/V)	83
Figure 38. Network summary(SBP)	84
Figure 39. Network plot(SBP)	39
Figure 40. Summary of MCMC simulation(SBP)	86
Figure 41. Trace & density plot(SBP)	87
Figure 42. Gelman–Rubin plot(SBP)	88
Figure 43. Forest plot of consistency model(SBP)	89
Figure 44. Forest plot of compare with control(SBP)	90
Figure 45. Rank probability of exercise program(SBP)	91
Figure 46. Rank plot of exercise program(SBP)	91
Figure 47. Network sumary(DBP)	92
Figure 48. Network plot(DBP)	93
Figure 49. Summary of MCMC simulation(DBP)	94
Figure 50. Trace & density plot(DBP)	95
Figure 51. Gelman–Rubin plot(DBP)	96
Figure 52. Forest plot of consistency(DBP)	97

Figure 53. Forest plot of compare with control(DBP)	98
Figure 54. Rank probability of exercise program(DBP)	99
Figure 55. Rank plot of exercise program(DBP)	99
Figure 56. Network summary(Kt/V)	101
Figure 57. Network plot(Kt/V)	102
Figure 58. Summary of MCMC simulation(Kt/V)	103
Figure 59. Trace & density plot(Kt/V)	104
Figure 60. Gelman–Rubin plot(Kt/V)	105
Figure 61. Forest plot of consistency model(Kt/V)	106
Figure 62. Forest plot of compare with control(Kt/V)	107
Figure 63. Rank probability of exercise program(Kt/V)	108
Figure 64. Rank plot of exercise program(Kt/V)	108
Figure 65. Network summary(SBP)	109
Figure 66. Network plot(SBP)	110
Figure 67. Summary of MCMC simulation(SBP)	111
Figure 68. Trace & density plot(SBP)	112
Figure 69. Gelman–Rubin plot(SBP)	113
Figure 70. Forest plot of consistency model(SBP)	114
Figure 71. Forest plot of compare with control(SBP)	115
Figure 72. Rank probability of exercise program(SBP)	116
Figure 73. Rank plot of exercise program(SBP)	116
Figure 74. Network summary(DBP)	117
Figure 75. Network plot(DBP)	118
Figure 76. Summary of MCMC simulation(DBP)	119
Figure 77. Trace& density plot(DBP)	120

Figure 78. Gelman–Rubin plot(DBP)	121
Figure 79. Forest plot of consistency model(DBP)	122
Figure 80. Forest plot of compare with control(DBP)	123
Figure 81. Rank probability of exercise program(DBP)	124
Figure 82. Rank plot of exercise program(DBP)	124
Figure 83. Network summary(Kt/V)	125
Figure 84. Network plot(Kt/V)	126
Figure 85. Summary of MCMC simulation(Kt/V)	127
Figure 86. Trace & density plot(Kt/V)	128
Figure 87. Gelman–Rubin plot(Kt/V)	129
Figure 88. Forest plot of consistency model(Kt/V)	130
Figure 89. Forest plot of compare with control(Kt/V)	131
Figure 90. Rank probability of exercise program(Kt/V)	132
Figure 91. Rank plot of exercise program(Kt/V)	132
Figure 92. Network summary(SBP)	133
Figure 93. Network plot(SBP)	134
Figure 94. Summary of MCMC simulation(SBP)	135
Figure 95. Trace & density plot(SBP)	136
Figure 96. Gelman–Rubin plot(SBP)	137
Figure 97. Forest plot of consistency model(SBP)	138
Figure 98. Forest plot of compare with control(SBP)	139
Figure 99. Rank probability of exercise program(SBP)	140
Figure 100. Rank plot of exercise program(SBP)	140
Figure 101. Network summary(DBP)	141
Figure 102. Network plot(DBP)	142

Figure 103. Summary of MCMC simulation(DBP)	143
Figure 104. Trace & density plot(DBP)	144
Figure 105. Gelman–Rubin plot(DBP)	145
Figure 106. Forest plot of consistency model(DBP)	146
Figure 107. Forest plot of compare with control(DBP)	147
Figure 108. Rank probability of exercise program(DBP)	148
Figure 109. Rank plot of exercise program(DBP)	148

I. 서론

1. 연구 필요성

만성 신장 질환(Chronic kidney disease)은 전 세계 여러 국가에서 중요한 공중 보건 문제로 대두될(Mula-Abed et al., 2012) 만큼 최근 수십 년간 환자 수가 급격히 증가하여 전 세계 인구의 8~16%(Jha et al., 2013)인 대략 5000만 명 정도에 이르렀으며 이 중 100만 명 이상이 투석 및 신장이식과 같은 신 대체요법이 필요한 상황이다(Mohseni et al., 2013). 우리나라의 경우 신 대체요법으로 생명을 연장하고 있는 말기 신장 질환의 환자 수는 2020년 현재 108,873명(hemodialysis: HD 81760, peritoneal dialysis: PD 5,960, kidney transplant: KT 21,153)으로 추산되는 데(대한신장학회, 2021) 이러한 증가추세는 당뇨, 고혈압, 인구의 고령화 등이 주된 원인으로 보고되고 있다(Scapini et al., 2019; Whiting et al., 2011; Olsen et al., 2015).

현재 말기신부전증의 가장 큰 원인은 당뇨병으로 임상 전 사구체의 과여과(glomerular hyperfiltration), 미세 알부민뇨(microalbuminuria), 신장기능의 진행성 및 비가역적 손상으로 인한 단백뇨(proteinuria)가 생기는 초기 신 질환이 있을 때 고혈압이 발생한다(Wiederkehr et al., 2005). 여기서 매우 중요한 점은 고혈압 발생률이 사구체 여과율의 감소와 직접적인 관련이 있고 당뇨 환자의 적극적인 혈압 관리는 사망, 뇌졸중 및 미세혈관 질환을 예방하기 위한 엄격한 혈당 관리보다 더 우수한 것으로 보고되고 있다는 것이다(UK

Prospective Diabetes Study Group, 1998). 따라서, 고혈압은 만성 신장 질환에서 말기신부전증으로 발전하는 가장 강력한 예측 인자로 작용한다고 할 수 있다.

이에 비해, 만성적인 고혈압에 의한 고혈압성 신경화증(hypertensive nephrosclerosis)은 비 당뇨병성 신장 질환으로 정의되며 고혈압 환자의 약 6% 정도가 영구적인 신장 손상 및 진행성 신 질환의 위험에 노출되어 있고 (Shulman et al., 1989) 더 나아가 심혈관 질환 및 사망률에 영향을 미치는 독립적인 위험인자로 시사되고 있다(Sinclair et al., 1987; Go et al., 2004; Anavekar et al., 2004). 또한, 고혈압은 혈액투석 환자, 복막투석 환자와 신장이식 환자에서 매우 흔하게 나타나는데 이 중, 주 3회 혈액투석을 받는 환자의 경우에는 투석전과 후, 투석 간(interdialysis)에 나타나는 혈압의 차이가 매우 크며 이런 큰 혈압의 변화는 혈액투석 환자의 정확한 혈압을 알 수 없게 한다(Tedla et al., 2011). 이에 Agarwal과 Lewis는 투석전 혈압을 150~85mmHg로 제시하여(Agarwal & Lewis, 2001) 고혈압 조절 기준으로 삼았는데 이 근거를 기준으로 하였을 때 투석환자의 86%가 고혈압이며 이 중 30%만이 조절 가능하다고 보고하고 있다(Agarwal et al., 2003).

특히, 혈압이 혈액투석 직전부터 후까지 증가하는 혈액투석 중 고혈압 (intradialytic hypertension)은 혈액투석 환자에게서 반복적이고 지속적으로 나타나는 위험인자이며(Van Buren et al., 2012) 이런 투석 중 고혈압 증상을 보이는 환자들은 44시간 투석 간(interdialytic period)에도 혈압이 높게 나타나는 것으로 보고되고 있다(Inrig et al., 2007; Inrig et al., 2009; Hompesch et al., 2016). Hompesch 등(2016)은 혈액투석 중 고혈압이 발생하는 환자 25명과 대조군 24명을 관찰한 연구에서 투석 간 혈압 패턴이 두 그룹이 매우 다르게 나타났는데 투석 중 고혈압(intradialytic hypertension)이 발생한 환자의 경우 투석 후에도 혈압상승이 수 시간 동안 지속 되어 전반

적인 혈압상승을 유도하는 것으로 보고하였다. 이처럼 투석 간 혈압 패턴은 혈액투석 환자에게서 나타날 수 있는 여러 결과를 예측하는 가장 신뢰할 수 있는 지표가 되는 것으로 고위험 환자들에서 투석 간에 어떤 요인이 혈압에 큰 영향을 미치는가를 확인하는 것이 무엇보다 중요하다(Hompesch et al., 2016). 아울러, 혈액투석 중(intradialytic) 혈압변화를 파악하는 것은 투석 간(interdialytic)에 나타나는 환자의 혈압에 대한 정보를 예측할 수 있는 좋은 방법이라 하겠다. 따라서, 혈액투석 환자의 정확한 혈압을 알기 위해서는 환자의 24시간 혈압 관찰(ambulatory blood pressure monitoring)이 필수적이며 이는 실제로 환자가 고혈압인지를 결정하는 데 큰 역할을 한다(Horl MP & Horl WH, 2002).

한편, “요독증(Uremia)”은 신장을 통해 제거되는 유기 폐기물의 축적에 의한 것으로 세포외액량(extracellular volume)과 무기 이온 농도(inorganic ion concentrations)의 교란, 신장 합성 생성물의 결핍 등으로 설명되지 않는 신부전증 관련 모든 질환을 의미하는데 폭넓게 쓰이고 있다(Meyer & Hostetter, 2007). 말기신부전증의 환자에게서 확인된 요독증의 특징은 사구체 여과율과 신체 수행능력이 비슷한 나이와 성별의 정상인 체력의 50% 정도에 미치며(Meyer & Hostetter, 2007) 좌심실 비대, 울혈성 심부전, 고혈압을 동반한 심혈관 질환을 일으켜 환자의 건강 관련 삶의 질을 저하하는 것으로 보고되고 있다(Parsons et al., 2006; Diaz-Buxo et al., 2000; Horl MP & Horl WH, 2002; Johansen, 1999). 하지만 피로 같은 비특이적인 요독 증상은 상태를 식별하기조차 어려우며 현재는 신 대체요법(renal replacement therapy)으로 신부전증의 진행을 늦추고 요독증을 관리할 수 있어 투석과 신장이식만이 환자의 요독증을 치료할 수 있는 유일한 방법이 되고 있다(Meyer & Hostetter, 2007). 이에 만성 신장 질환의 평가 및 관리를 위한 임상 가이드 라인(The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical

Practice Guideline)에서는 장막염(serositis), 산·염기 및 전해질 이상, 가려움증, 인지장애, 조절되지 않는 혈압 및 영양 상태가 나타날 때 투석을 시작할 것을 권고하고 있다. 또, 사구체 여과율(glomerular filtration rate) 수준과 신장 손상 증거의 유무에 따라 병의 진행단계를 표준화하여 1~2단계는 단백뇨와 같은 신장 손상의 흔적이 있으면서 사구체 여과율이 각각 90, 60-89 mL/min/1.73m² 이하이고 3, 4, 5단계는 신장 손상의 흔적과 관계없이 사구체 여과율이 각각 30-59, 15-29, 15 mL/min/1.73m² 이하로 규정하여 제시하고 있다(Levey et al., 2012).

혈액투석은 신 대체요법 중 가장 일반적으로 쓰이는 방법으로(Fallahi et al., 2008) 오늘날 전 세계적으로 200만 명 이상이 이 요법을 받고 있으며(Magnard et al., 2013) 주 2~3회, 1회 3~5시간이 걸리고 한외여과(ultrafiltration)로 인해 저혈량증이나 전해질 농도 및 전신 염증의 급격한 변화로 신체적 기능에 악영향을 줄 수 있을 정도의 대사 변화를 유발하기도 한다(Jung & Park, 2011). 따라서, 효과적인 혈액투석은 환자의 이환율과 사망률을 감소시키는 데 중요한 역할을 하지만(Park et al., 2002) 효과적이지 못한 투석은 오히려 환자의 사망률을 높이는 요인이 될 수 있으므로(Hakim, 1990; Borzou et al., 2009) 환자의 생명 연장과 삶의 질의 향상을 위해 반드시 효율적인 투석 치료가 이루어져야 한다.

혈액투석과 더불어 병행할 수 있는 안전한 대안으로 제시되고 있는 운동은 말기신부전증 환자에서 나타나는 요독 신경병증(uremic neuropathies)이나, 근병증(myopathies)을 줄여 심장 기능을 개선하고 혈압을 감소시켜 환자의 전반적인 삶의 질을 향상시킨다(Deligiannis et al., 1999; Painter et al., 2000; Koufaki et al., 2002; Parsons et al., 2006; Lee et al., 2020). 혈액투석 환자는 혈액투석을 받는 동안과 투석을 받지 않는 날에 운동할 수 있는데 혈액투석 중 운동(intradialytic exercise)은 환자가 투석하는 동안 운동

을 하므로 운동을 위해 시간을 따로 할애하지 않아도 되고 의료장비와 의료진의 감독하에 있어 비교적 안전하며 참여한 환자들의 중도 탈락률도 낮다 (Painter et al., 1986; Konstantinidou et al., 2002). 또한, 투석 중에 하는 운동은 근육의 혈류를 증가시켜 용질의 제거를 쉽게 하여 더 많은 양의 혈청 요소를 제거하고 투석효율을 높일 수 있는 것으로 보고되고 있다(Parsons et al., 2006; Reboredo et al., 2010; Dobsak et al., 2012; Mohseni et al., 2013). Sheng 등(2014)의 메타분석 연구에 따르면 혈액투석 중 운동 프로그램을 실시한 6편(Van Vilsteren et al., 2005; Parsons et al., 2006; Reboredo et al., 2010; Afshar et al., 2010; Mohseni et al., 2013; Giannaki et al., 2013)의 연구에서 운동 후 투석이 효율적으로 이루어졌고, 또, 다른 7편(DePaul et al., 2002; Van Vilsteren et al., 2005; Petraki et al., 2008; Toussaint et al., 2008; Ouzouni et al., 2009; Koh et al., 2010; Wilund et al., 2010)의 실험연구에서는 투석효율과 혈압 모두 개선되어 매우 효과적인 것으로 보고하고 있다.

이처럼 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율 향상과 혈압 개선에 매우 긍정적인 효과가 있음에도 불구하고 우리나라의 경우 실험연구가 아직 초기 단계에 있고 실험연구를 기반으로 한 네트워크 메타분석 연구 역시 존재하지 않는 것으로 확인되었다. 따라서, 본 연구에서는 직접비교인 메타분석과 혼합비교인 네트워크 메타분석을 통해 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 대한 운동 프로그램 효과를 규명하고 향후 혈액투석 환자의 운동 프로그램 설정 시 필요한 구체적인 근거를 제시하고자 하였다.

2. 연구 목적

본 연구는 체계적 문헌고찰 및 네트워크 메타분석을 수행하여 운동 프로그램

램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 규명하고 그 실증적인 근거를 제시하고자 하였다.

3. 연구 가설

본 연구의 가설은 다음과 같이 설정하였다.

- 1) 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과크기는 차이가 있을 것이다.
 - 운동 프로그램 기간에 따른 효과크기는 차이가 있을 것이다.
 - 운동 프로그램 시간에 따른 효과크기는 차이가 있을 것이다.

- 2) 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 네트워크 효과크기는 차이가 있을 것이다.
 - 운동 프로그램 기간에 따른 네트워크 효과크기는 차이가 있을 것이다.
 - 운동 프로그램 시간에 따른 네트워크 효과크기는 차이가 있을 것이다.

4. 용어 정의

1) 신 대체요법(Renal replace therapy)

신장의 기능을 대체하는 것(renal replacement therapy)으로 신부전증의 진행을 늦추고 요독증을 관리할 수 있어 투석과 신장이식만이 환자의 요독증을 치료할 수 있는 유일한 방법이다(Meyer & Hostetter, 2007).

2) 투석효율(Dialysis efficiency)

투석효율(dialysis efficiency)은 투석이 얼마나 효과적으로 이루어졌는가를 의미하고 효과적인 투석은 투석 적절도(Kt/V)와 요소 감소율(urea reduction ratio, URR)로 평가하며 국제 신장 재단의 신장 질환 결과 평가(The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)에 서는 투석 적절도를 1.2 이상, 요소 감소율을 65% 이상으로 규정하고 있다 (Mohseni et al., 2013).

3) 요독증(Uremia)

요독증(uremia)은 신장을 통해 제거되는 유기 폐기물의 축적에 의한 것으로 세포의 외액량(extracellular volume)과 무기 이온 농도(inorganic ion-concentrations)의 교란, 신장 합성 생성물의 결핍 등 설명되지 않는 신부전 증 관련 모든 질환을 의미한다(Meyer & Hostetter, 2007).

5) 네트워크 메타분석

전통적인 메타분석이 임상시험에서 직접 비교된 두 그룹의 결과를 비교하는 데 제한적인 데 비해 네트워크 메타분석은 일대일 대응 비교에서 조사되지 않은 중재뿐 아니라 여러 치료법에 대한 비교도 가능하기 때문에(Dias et al., 2013; Efthimiou et al., 2016; Uhlmann et al., 2018) 일반적으로 무작위 시험연구와 같은 여러 연구에서 여러 치료 간의 직접비교와 간접비교를 동시에 분석해 내는 방법이다(Higgins et al., 2012).

II. 이론적 배경

1. 체계적 문헌고찰(Systematic Review)

1) 체계적 문헌고찰의 개념

체계적 문헌고찰(systematic reviews)은 특정연구 질문에 대해 최선의 가용 가능한 연구결과를 종합하는 연구방법이다. 체계적 문헌고찰은 체계적이고 포괄적인 문헌검색과 사전에 정해진 포함/배제기준에 따른 문헌선택, 선정된 문헌에 대한 비뉘림 위험평가 등의 엄격하고 객관적인 연구 과정을 거친다. 체계적 문헌고찰은 다른 연구와 마찬가지로 해당 분야의 임상 전문가, 방법론 전문가, 통계학자 등의 다양한 전문가가 협력해야 하는 다학제적인(multi-disciplinary) 연구방법론이다. 일반적으로 총설 또는 문헌고찰(reviews)은 문헌 검색, 포함/배제기준에 따른 연구 선정, 비뉘림 위험평가, 연구결과 합성 등의 체계적인 방법론을 사용하지 않은 경우를 말한다<Figure 1>(NECA, 2011).

체계적인 문헌고찰은 연구자가 검토를 신중하게 계획하여 잠재적인 문제를 예상할 수 있는 데, 이를 위해 연구자는 검토 전 계획된 내용을 문서화하여 다른 사람들이 계획안과 완료된 연구 문헌을 비교하거나 복제할 수 있도록 하고 계획된 방법의 유효성을 판단할 수 있도록 한다. 이러한 방법은 포함기준 및 데이터 추출과 관련해 주관적인 의사결정을 방지할 수 있어 불필요한 노력을 줄일 수 있다. 따라서 체계적 문헌고찰은 사전에 계획된 모든 관련 증거를 수집하여 문헌의 식별(identification), 선택(selection), 합성(synthesis), 요약(summary)과정에서 편향(bias)을 최소화하기 위해 명시적이고 체계적인 방법을 사용하는 것이다(Shamseer et al., 2015).

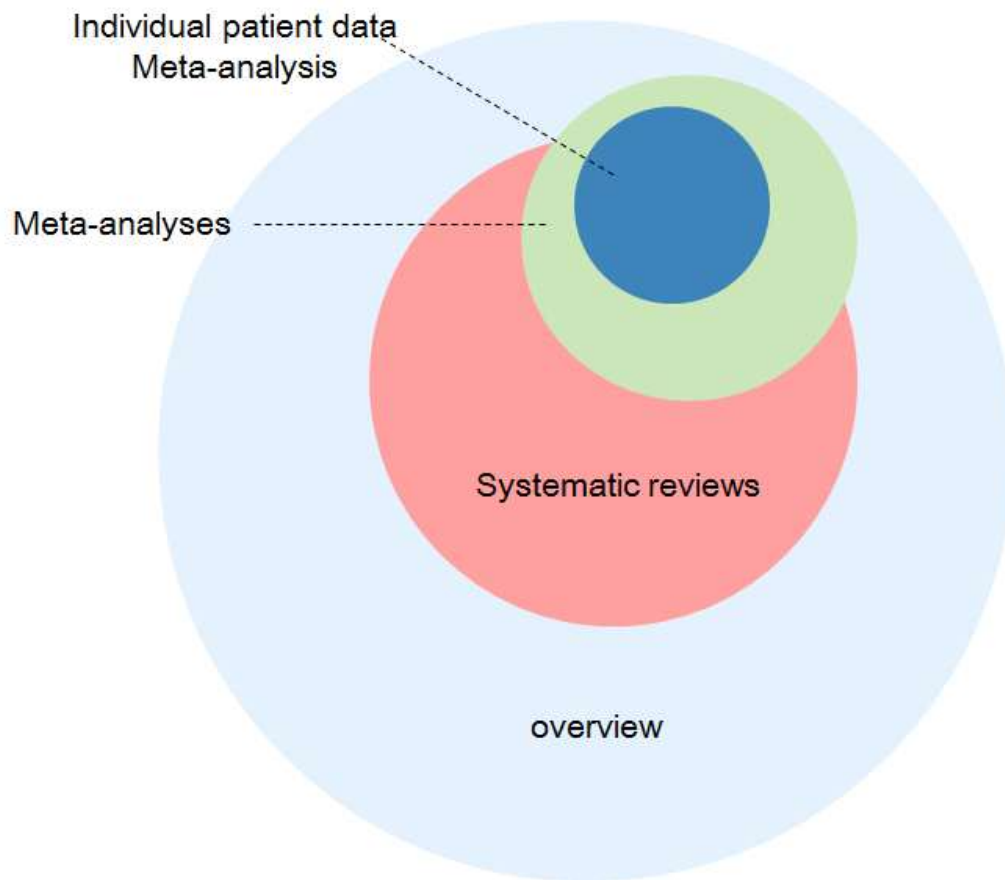


Figure 1. Classification of reviews

2) 체계적 문헌고찰 수행 단계

체계적 문헌고찰은 다음의 단계로 수행된다.

- (1) 연구 주제 선정 및 연구 질문 제기단계: 포함될 연구특성, 효과크기 유형, 연구특성, 분석 방법등을 결정하는 단계.
 - (2) 문헌검색: 관련 데이터베이스에서 명확하고 재현 가능한 검색 전략으로 검색을 수행하는 단계.
 - (3) 문헌선택: 명확한 포함기준과 배제기준에 따라 문헌을 선정하는 단계.
 - (4) 문헌분류: 선정된 문헌에 대해 연구 설계를 분류하는 단계.
 - (5) 자료 추출: 포함된 문헌에 대해 필요한 값들을 체계적으로 추출하고 코딩하는 단계.
 - (6) 연구의 비뚤림 위험평가: 각 연구 설계에 맞게 개발된 비뚤림 위험평가 도구를 사용해 선정된 연구의 비뚤림 위험을 평가하는 단계.
 - (7) 자료 분석 및 결과제시: 정성적 합성 또는 정량적 합성을 수행하고 그 결과를 표와 그림 등으로 제시하는 단계.
 - (8) 근거 수준 평가와 결론 도출: 분석된 자료를 바탕으로 해당 중재의 효과에 대해 확신할 수 있는 정도를 평가하고 결론을 내리는 단계.
- 특히, (3)~(6) 단계의 경우 반드시 두 명 이상의 검토자(연구자)가 독립적으로 중복하여 수행하는 것이 중요하다(Beyne, 2010; Littell et al., 2008; NECA, 2011).

2. 네트워크 메타분석(Meta-Analysis)

1) 네트워크 메타분석의 개념

메타분석은 체계적 문헌고찰 수행과정에서 2개 이상의 개별 연구들의 요약 추정치를 정량적으로 산출하여 임상적 효과성을 평가하기 위해 사용하는 통계적 기법으로 메타분석을 적절히 수행한 경우 개별 연구들을 종합하여 검정력과 정밀성을 향상시킬 수 있으며 개별 연구들이 조사하지 않은 질문에 대한 답을 찾고 상반된 연구들 사이에서 발생하는 논쟁을 조정하거나 새로운 가설을 도출해 낼 수 있다(NECA, 2011). 따라서, 일반적인 메타분석(pairwise meta-analysis)에서는 두 치료그룹 간의 직접비교(direct comparison)에 따른 효과크기(effect size)를 여러 연구에서 종합하여 계산하였다. 그러나 둘 이상의 치료그룹에서 특정 치료 간의 직접비교가 없을 때는 간접비교를 사용하여 이를 계산할 수 있다. 특히 공통 비교 인자(common comparator)를 통한 간접비교를 보정된 간접비교(adjusted indirect treatment comparison, AITC)라고 하는데, 이는 네트워크 메타분석을 가능하게 해주는 기본원리이다(황성동 외, 2018). 즉, 메타분석에서 두 그룹 간 효과크기를 비교하고자 할 때, 관심 대상인 두 그룹 간 직접비교인 메타분석을 수행할 수 있다. 하지만 종종 관심 대상인 두 그룹 간의 직접비교 연구가 없거나 여러 개의 그룹을 동시에 비교하는 것이 필요한 때도 있다. 이런 경우에 네트워크 메타분석을 수행할 수 있다. 그러므로 네트워크 메타분석은 직접비교와 간접비교 연구가 동시에 있는 혼합비교에서 여러 그룹을 동시에 비교하기 위해 적용할 수 있는 방법이다(김달호 외, 2016).

간접비교법과 혼합비교법을 구분하는 기준은 아직 명확히 정립되지는 않았으나 국제 약리 경제 학회(International Society For Pharmacoeconomics

and Outcomes Research, ISPOR)에서는 근거가 2개 이상의 중재법을 연결하는 2개 이상의 무작위 배정 및 비교 임상시험이 있는 경우 network meta analysis라는 용어를, network가 closed loop로 구성된 경우 혼합 비교법 (mixed treatment comparison)이라는 용어를, open loop network을 분석한 경우 간접비교(indirect comparison)라는 용어를 사용하도록 제안하고 있다(NECA, 2011). 간접비교에서도 전통적인 메타분석에서 요구하는 동질성 (homogeneity)이 성립해야 한다. 연구들은 양적으로 병합되기에 충분히 동질하며 한 치료법의 상대적 치료 효과는 간접비교에 포함된 모든 연구들에서 유사하다(similarity)는 가정이 필요하므로 연구 간의 임상적 유사성과 방법론적 유사성이 고려되어야 한다(NECA, 2011).

전통적인 메타분석(pairwise meta-analysis)의 연장선인 네트워크 메타분석은 의학적 연구 분야에서 더 큰 인기를 얻으며 받아들여지고 있다. 전통적인 메타분석이 임상시험에서 직접 비교된 두 그룹의 결과를 비교하는데 제한적인 데 비해 네트워크 메타분석은 일대일 대응 비교에서 조사되지 않은 중재뿐 아니라 여러 치료법에 대한 비교도 가능하기 때문이다. 최근에는 Frequentist 및 Bayesian 같은 방식들이 도입되어 다양한 데이터 상황에서 네트워크 메타분석을 해내기 위한 기본 틀이 갖추어지게 되었다(Dias et al., 2013; Efthimiou et al., 2016; Uhlmann et al., 2018). 따라서, 네트워크 메타분석은 일반적으로 무작위 시험연구와 같은 여러 연구에서 여러 치료 간의 직접비교와 간접비교를 동시에 분석해 낼 수 있다(Higgins et al., 2012)

2) 네트워크 메타분석의 이해

특정 질병에 대해 새로운 치료법을 개발할 때 그 효능에 대해 위약 및 이미 정기적인 진료에서 시행된 치료제를 비교하는 일련의 임상시험이 진행된다.

이때 연구자들은 치료 효과를 평가할 때 종종 질병에 대해 사용 가능한 모든 치료법의 하위집단을 비교하는 임상시험을 통해 증거 네트워크 ('network' of evidence)를 형성하는데 이런 상황에서 일대일 비교로 제한된 표준적인 메타분석은 어떤 치료에 대한 명확한 답을 줄 수 없다. 그러나 네트워크 메타분석은 이용 가능한 정보들을 종합할 수 있고 더 나은 의사결정을 하기에 충분한 임상 관련 추정치를 제공한다(Higgins & Whitehead, 1996; Lumley, 2002; Lu & Ades, 2004; Caldwell et al., 2005; Coleman et al., 2012; Efthimiou et al., 2016). 특히, 네트워크 메타분석은 직접적인 증거만을 기반으로 한 추정에 비해 상대 효과 추정의 정확도를 높이고 일대일로 직접 비교한 적이 없는 중재를 비교하는 데 사용할 수 있다는 것이 큰 특징이다(Falissard et al., 2009). 또한, 네트워크 메타분석은 모든 경쟁적인 중재들에서 순위를 명확하게 제시하여 정책 관련 의사결정에 도움을 줄 수 있으므로(Salanti et al., 2011) 공식적인 비용 효율성을 따져볼 때 매개변수의 불확실성을 줄일 수 있다(Thorlund et al., 2014).

예를 들어 두 그룹 B와 C를 비교한다고 가정해 보자. <Figure 2>의 (a)와 같이 B와 C를 직접 비교한 연구가 없고 A와 B, A와 C를 비교한 연구들만 이용 가능한 경우가 있다. 이런 경우 A를 공통대조군으로 하는 간접비교를 수행할 수 있다. (b)와 같이 star 형으로 근거 네트워크가 닫힌 형태가 아닌 경우 B와 C를 비교하고자 할 경우 먼저 공통대조군 A를 이용해 C와 D를 비교하고 B와 C를 비교한 후, 다시 D를 공통대조군으로 하는 간접비교를 수행하여 결과적으로 B와 C를 비교할 수 있다. 이런 경우 간접비교를 여러 단계에 걸쳐 수행함으로써 불확실성이 더 커질 수 있다. A, B, C, D를 동시에 비교하고자 할 경우는 베이지안 네트워크 메타분석을 이용할 수 있다(김달호 외, 2016).

만약 <Figure 2>의 (c), (d) 경우와 같이 비교하고자 하는 그룹 간의 직접

비교 연구와 간접비교 연구가 동시에 있으면 여러 그룹을 동시에 비교하기 위해 혼합비교를 수행할 수 있다. 이때 근거 네트워크는 닫힌 형태가 되며, 이런 경우는 베이저안 네트워크와 전통적인 네트워크 메타분석도 수행할 수 있다. 전통적 네트워크 메타분석은 근거 네트워크가 닫힌 형태가 아닌 경우 적용이 불가능하고 간접비교 또는 혼합비교는 분석대상의 연구 수가 작은 경우가 많으므로 베이저안 네트워크 메타분석 방법을 적용하는 경우가 많다(김달호 외, 2016). 이때 (a), (b)는 간접비교, (c), (d)는 혼합비교이다.

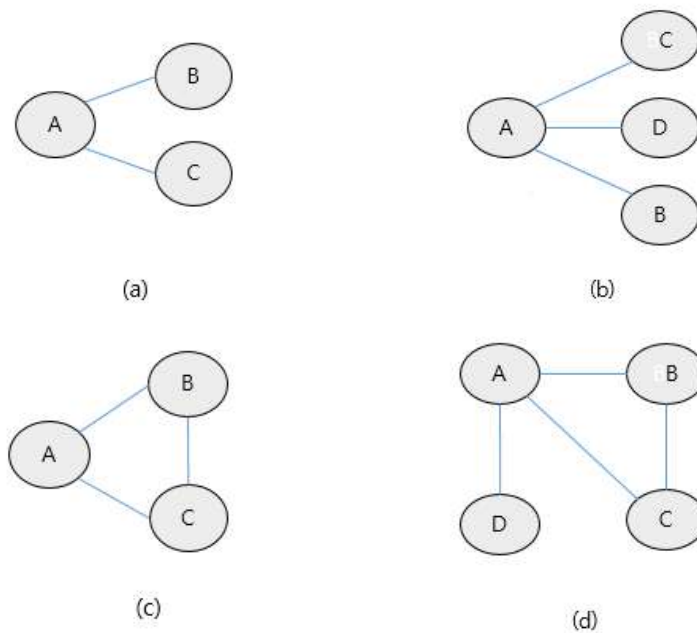


Figure 2. network meta-analyses

간접비교(indirect comparisons)는 비교하고자 하는 두 그룹의 직접비교가 존재하지 않을 때 사용하는 방법으로 Bucher 등(1997)에 의해 정의되었다. 예를 들어 <Figure 2>의 (a) 경우와 같이 A, B, C 3개의 그룹이 존재하

나 A와 B, A와 C 2개의 직접비교 연구만 존재할 때 A라는 공통대조군을 이용해 B와 C의 효과크기와 분산을 추론해 낼 수 있는 것이 간접비교이다 <Figure 3>(황성동 외, 2018; Bucher et al., 1997). 공통대조군 간접비교는 보정된 간접비교라고도 하는데 보정이란 의미는 공통대조군을 이용하여 각 연구들의 기저(baseline)상태가 다른 것에 대한 일종의 보정을 한다는 것이다 (김달호 등, 2016). 간접비교에서 추론된 B와 C의 효과크기와 분산은 아래와 같이 나타낼 수 있다<Figure 3>. 이때, d_{AB}^{di} 는 A와 B 연구를 직접비교한 효과크기, d_{BC}^{indi} 는 B와 C 연구를 간접 비교한 효과크기, Var은 분산을 의미한다.

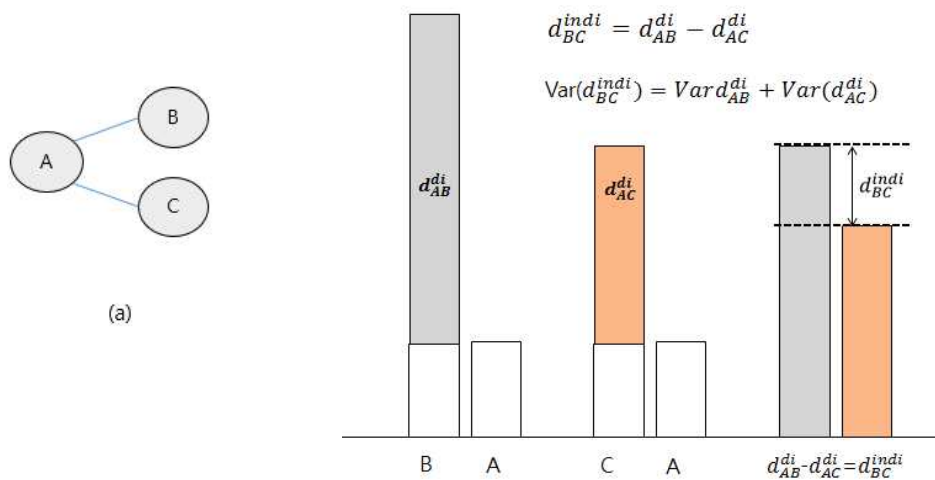


Figure 3. Indirect treatment comparison

혼합비교(mixed treatment comparison, MTC)는 <Figure 2>의 (c), (d)와 같이 그룹 간의 직접비교와 간접비교 연구가 함께 존재하는 혼합비교에서 여러 그룹을 동시에 비교할 수 있다. 이는 여러 개의 치료법 중 치료법 간의 순위(ranking)를 매기는 과정을 통해 가장 최선의 치료법을 선정할 수 있다.

A 치료법과 B 치료법을 비교하기 위한 메타분석을 수행하기 위해서는 A와 B를 비교한 연구, B와 C를 비교한 연구, A와 C를 비교한 연구들을 포함한 연구에서 비교 효과 추정치를 구하기 위하여 공통대조군을 중심으로 한 효과 추정차와 표준오차에 대한 자료를 수집해야 한다. 혼합비교는 주로 직접 비교한 무작위 배정 비교 임상시험(head to head randomized controlled trial)에서 얻어진 직접적인 근거가 없을 때, 직접비교에서 얻어진 정보가 있지만, 실질적인 통계분석을 할 만한 정보를 제공하고 있지 않아 간접비교로부터 'borrow strength' 할 필요가 있을 때, 동시에 여러 개의 치료법을 비교할 필요가 있을 때, 이들 치료법에 대한 순위를 정할 필요가 있을 때 수행한다(NECA, 2011). 이러한 혼합비교는 lumley(2002)가 2-arm trials에서 활용 가능한 방법을 제시하였고 이를 바탕으로 Higgins 등(2012)과 White 등(2012)이 multi-arm trials로 발전시켰는데 연구의 정밀성을 향상시킬 수 있으며 직접비교만을 활용한 연구보다 신뢰구간을 더 좁게 나타낼 수 있다(황성동 외, 2018). 혼합비교를 수행하기 위해서는 두 그룹 간의 메타분석과 공통대조군 간접비교가 필요하다. <Figure 4>에서 A와 B를 직접비교한 연구의 효과크기를 d_{AB}^{di} , B와 C를 직접비교한 연구의 효과크기를 d_{BC}^{di} 라고 하자. 혼합비교는 B와 C의 직접비교 뿐 아니라 A를 공통대조군으로 하여 간접비교 결과도 추론이 가능하며 D와 C는 직접비교한 연구가 없어도 A를 공통대조군으로 하면 효과크기를 알아낼 수 있다는 원리이다. 따라서, 메타분석을 수행하기 위해서는 동질성 가정을 만족해야 하며, 공통대조군 간접비교를 수행하기 위해 유사성 가정도 만족해야 한다. 아울러 혼합비교는 직접비교 결과가 일관성이 있어야 한다는 가정을 추가로 만족해야 한다(김달호 외, 2016). 또한, <Figure 4>와 같이 혼합비교의 계산은 직접비교와 간접비교에서 얻은 효과크기의 차(loop inconsistency)와 연구 디자인이 다른 연구의 직접비교에서 얻은 효과크기의 차(design inconsistency)로 구분된다(황성동 외, 2018).

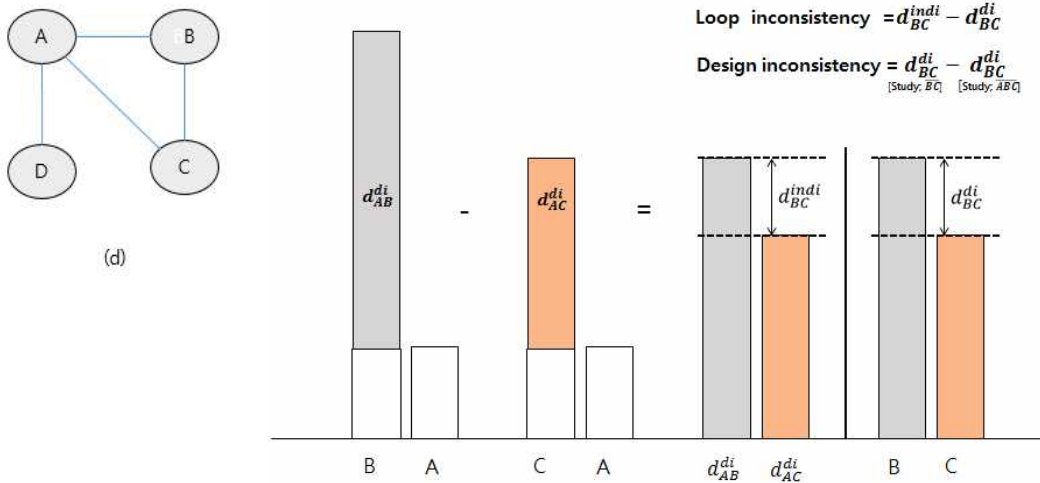


Figure 4. Mixed treatment comparison

네트워크 메타분석을 수행하기 위해서는 먼저 <Figure 2>와 같이 근거 네트워크를 작성해야 하는데, 근거 네트워크에서 노드는 그룹을 나타내고 실선은 그룹 간 직접비교를 의미한다. 다음으로 포함된 연구방법, 연구 대상자 등의 연구특성을 고려하여 동질성, 유사성, 일관성 가정을 만족하는지 검토한다. 일관성 가정을 만족하지 못하면 유사성 가정도 만족하지 않게 되며 만일 일관성 가정을 만족한다면 직접비교와 간접비교를 합쳐서 혼합비교를 수행함으로써 정밀도를 증가시킬 수 있다(김달호 외, 2016)

3. 혈액투석과 혈액투석 환자

1) 혈액투석의 역사

기체의 확산 및 체액의 삼투 압력에 대한 본질을 밝힌 토마스 그레이엄 (1805~1869)은 현대 투석의 아버지라 할 수 있다. 그는 물리 화학자임에도 불

구하고 현대 생리학 분야에서 지금 우리가 ‘그레이엄의 법칙’이라 부르는 기체의 확산에 대한 규칙을 발견하고 투석으로 생화학적 유기물을 분류해내는 위대한 업적을 이루었다. 그는 당시 반투과성 막을 이용한 체액의 흐름을 연구하면서 오늘날 임상 용도로 쓰이는 인공신장에 대해 분명히 예견하였다(Gottschalk & Fellner, 1997). 이후 Abel 등(1912)은 혈액을 콜로디온(collodion) 관을 통해 가압하고 혈액 응고를 히루딘(hirudine)으로 방지한 다음 다시 동물의 몸에 넣어주는 생체막 동물실험을 실행하였다. 이어 Necheles(1924)와 Haas(1928)는 이와 조금 다른 장치를 이용하였는데 특히, Haas(1928)는 사람을 대상으로 한 생체막 투석을 처음 실행하였다. 하지만 온종일 혈액세척과정을 거쳐 겨우 2g 정도의 요소를 제거하는 것에 그쳤으며 Thalhimer(1938)는 헤파린과 셀로판 튜브를 통해 이점을 해결하려고 노력하였으나 완전히 해결되지는 않았다(Kolff et al., 1943). 그러다 네덜란드의 Kolff(1945)는 극도로 어려운 전쟁 상황에서 사람을 대상으로 성공적인 혈액투석을 달성하였다(Gottschalk & Fellner, 1997). 그는 이전 연구자들과는 달리 헤파린으로 혈액 응고를 막고 셀로판 튜브를 이용해 사람 신장에 버금가는 막을 가진 투석기를 만들었다고 자부하였다. 이후 워싱턴 대학의 Scribner와 그의 동료들은 플라스틱 관에 테프론을 입혀 사용하는 장치(blood-access device)를 개발하였고 이것은 요독증 환자들이 생명을 유지하기 위해 반복적인 투석을 하는데 쉽게 사용되었다(Scribner et al., 1960; Quinton et al., 2004; Himmelfarb et al., 2010). 특히, Scribner의 분로(shunt)가 알려지자마자 동정맥루를 이식하고 만들어내기 위한 다양한 외과적 기술이 개발되기 시작하였고 이것은 결국 신장기능이 제한되거나 없는 전 세계 백만 명 이상의 사람들을 생존할 수 있게 해주었으며 더 나아가 혈액투석이 장기적인 신 대체요법으로 확산하여 인공신장 분야를 변화시키면서 ‘인공신장의 생리학(physiology of the artificial kidney)’이라고 불리는 새로운 의학 분야가 탄생하게

되었다(Himmelfarb et al., 2010).

2) 혈액투석의 개념과 원리

Hemodialysis(혈액투석)에서 ‘Hemo’란 혈액을 가리키고 ‘Dialysis’는 그리스어가 어원으로 “다른 것으로부터 느슨하게 하는 것”(분리 또는 여과)을 의미한다. 임상에서는 혈액 속의 노폐물이 반 투과막을 통해 여과되고 제거되는 것을 말한다(장재희 역, 2013).

혈액투석의 중심이 되는 기구는 다이얼라이저(dialyzer), 혹은 인공신장이라 불리는 기구로 현재는 중공사(hollow-fiber) 타입의 다이얼라이저가 대부분이다. 1개의 다이얼라이저에는 약 1만 가닥의 ‘중공사’라 불리는 유리섬유와 같은 것들이 모여 있는 데 중공사는 말 그대로 가운데가 빨대와 같은 구조로 되어 있어 가운데를 혈액이 통하고, 주위에 투석액이 흐를 수 있는 구조로 되어 있다. 더구나 중공사에는 매우 작은 구멍이 나 있어 물이나 전해질, 작은 분자는 통과하지만, 단백질이나 혈구 성분은 통하지 않게 되어있어 이것을 반투막(半透膜) 구조라고 한다(장재희 역, 2013).

중공사를 통과하는 혈액과 투석액 사이에서 반투막을 통해 확산 현상이 일어나는 것이 혈액투석의 원리 가운데 하나인데 확산이란 서로 다른 농도의 용액이 만났을 때, 서로 농도가 같아지도록 용질, 용매가 이동하는 것으로, 신부전 환자의 혈액 성분 중에서 농도를 낮추고 싶은 것(K, P, 요독 물질)은 투석액 중의 농도를 낮추고, (혈액 성분 중의) 농도를 올리고 싶은 것(Ca, 중탄산)은 투석액 중의 농도를 올린다. 그렇게 하면 확산 현상에 의해, 혈액농도를 적정하게 보정 할 수 있게 된다. 반투막이므로 알부민 등의 단백질이나 혈구 성분은 빠져나가지 않는다(장재희 역, 2013). 이처럼, 확산이라는 현상에 의해 신장기능 가운데 전해질, 산 염기의 평형 유지, 요독 물질의 배설이라는 부

분은 대신할 수 있지만, 수분 배설은 해결할 수 없어 과잉한 수분의 배설은 한외여과(ultrafiltration)라는 원리로 이루어진다. 수분을 제거하기 위해서는 혈액 쪽에 약간의 양압을 걸어 주던가, 투석액 쪽에 약간의 음압을 걸어 줌으로써 제거할 수 있다. 한외여과를 시행하면, 수분과 함께 투석막의 세공을 통해 혈중 Na, K, Ca, P, 요독 물질이 일제히 제거되지만, 농도는 변하지 않는다. 단백질은 세공을 통과할 수 없으므로 오히려 다소 농축된다(장재희 역, 2013).

3) 혈액투석 환자의 투석효율

혈액투석 환자는 일반적으로 성공적인 신장이식을 받을 때까지 평생 주 3회, 1회에 4~6시간의 투석 치료를 받아야만 생명을 유지할 수 있다(Cheema et al., 2005). 따라서, 혈액투석으로 생명을 유지하고 있는 환자에게 가장 중요한 문제는 바로 효과적인 투석을 하는 것이다(Mohseni et al., 2013). 투석이 얼마나 적절히 효율적으로 잘 되었는지는 투석 적절도(Kt/V)와 요소 감소율(urea reduction ratio, URR)로 평가하게 되는데 낮은 혈청 요소(blood urea nitrogen, BUN) 수치는 투석을 통한 충분한 요소 제거보다는 부적절한 영양 상태를 반영할 수도 있어 이 수치만으로 평가하는 것은 불충분하여 효율적인 투석의 적절성은 환자의 증상, 영양과 생존 등을 충분히 반영하여 평가한다(Cronin & Henrich, 2013). 이에 국제 신장 질환 결과평가기구(The National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI)에서는 투석 적절도(Kt/V)를 1.2 이상, 요소 감소율(URR)을 65% 이상으로 규정하고 있다(Mohseni et al., 2013).

투석으로 환자의 혈청 요소를 제어하는 메카니즘은 투석기의 요소 제거량(K, ml/min)과 치료시간(t, mm)에 의해 결정되는 총 요소 제거율에 따라 정

량화되며 이 변수를 요소 분포 용적(V, ml)으로 나누어 Kt/V로 나타내어 표준화하는 것이 일반적이다(Gotch & Sargent, 1985). 즉, 요소는 투석막을 쉽게 가로지르는 중 분자량 분자(middle molecular weight molecule)로 혈액으로부터 이들 분자의 제거가 투석효율의 표준 척도가 되며 요소 제거율을 추정해 내기 위해 쓰이는 혼한 방정식들이 많이 있으나 Jindal 등(1997)이 정의한 single pool model이 가장 보편적으로 사용되고 있다(Parson et al., 2006). 이 방식은 투석 직전과 직후에 채취한 혈액에서 혈청 농도를 얻어 다음 공식에 따라 spKt/V를 구한다.

$$\text{spKt/V} = .04 (C_o - C_t / C_o) (100) - 1.2$$

C_o: the initial dialysis serum urea concentrations (in mmol/L)

C_t: the end dialysis serum urea concentrations (in mmol/L)

그러나, Jindal(1997)의 방정식은 요소 제거율(percentage reduction of urea, PRU)이 45%보다 작거나 75%보다 크면 예측 정확도가 떨어지는데 이런 경우에는 Daugirdas(1993)가 제안한 2세대 대수 방정식을 사용하여 계산하는 것이 바람직하다(K/DOQI, 2005; Parson et al., 2006).

$$\text{spKt/V} = (-\ln[R - 0.008 \times t] + 4 - 3.5 \times R) \times \text{UF/W}$$

R: the post-pre serum urea nitrogen ratio

t: session length (in hours)

UF: the volume of fluid removed during dialysis (in liters)

W: post dialysis body weight (in kilograms)

Daugirdas(1993)는 위의 방정식이 1세대 방정식으로 계산했을 때 나타나는 과대평가된 Kt/V값의 오류를 제거할 수 있어 다양한 범위에서 사용할 수 있다고 제시하였다. Parson 등(2006)의 연구에서는 투석환자 13명의 투석효율을 평가하기 위해 Jindal(1997)의 1세대 방정식과 Daugirdas(1993)의 2

세대 방정식을 모두 사용하여 결과를 보고하고 있다. 이 연구에서 혈청 요소 제거율은 2세대 Daugirdas(1993)의 방정식으로 계산했을 때 프로그램 1개월 경과 후 11% 상승했고 4~5개월 후 18~19%까지 상승한 것으로 나타났다. 이는 Jindal(1997)의 방정식으로 계산했을 때 요소 제거율이 $spKt/V$ 의 유효한 예측범위(.45-.75)를 훨씬 넘어서 증가하였고 $spKt/V$ 의 변화는 프로그램 마지막에만 나타나 정확하지 못한 데 반해, Daugirdas(1993)의 방정식은 한외 여과량, 투석 후 체중, 투석 기간 등을 모두 포함하여 프로그램 초반부터 $spKt/V$ 의 변화량과 광범위한 요소 감소율에서 정확한 $spKt/V$ 의 추정치를 제공해 주고 있다(Parson et al., 2006).

4) 혈액투석 환자의 혈압

고혈압은 만성 신장 질환의 중요한 원인과 결과인 만큼 많은 임상시험에서 혈압조절의 이점을 보고하고 있다. 또한, 고혈압은 만성 신장 질환과 더불어 심혈관 질환의 주된 위험요인이면서 이차적인 고혈압 발생의 가장 일반적인 형태로 심혈관 질환의 이환율 및 사망률에 미치는 독립적인 위험요인으로 시사되고 있고(Tedla et al., 2011) 특히, 혈액투석 환자들에게서는 종종 제대로 조절되지 않는 경우가 많다(Agarwal et al., 2003).

주 3회 혈액투석을 받는 환자의 경우 투석전과 후, 투석 간(interdialysis)에 나타나는 혈압의 차이가 매우 크며 이런 혈압의 변화는 혈액투석 환자의 정확한 혈압을 알 수 없게 한다(Tedla et al., 2011). 이에 Agarwal과 Lewis 등(2001)은 투석전 혈압을 150~85mmHg로 제시하여 고혈압 조절 기준으로 삼았는데 이 근거를 기준으로 하였을 때 투석환자의 86%가 고혈압이며 이 중 30%만이 조절이 가능하다(Agarwal et al., 2003).

① 혈액투석 중 혈압(Intradialytic hypertension)

혈압이 혈액투석 직전부터 후까지 증가하는 혈액투석 중 고혈압(Intradialytic hypertension)은 혈액투석 환자에게서 반복적이고 지속적으로 나타나는 위험인자이며(Van Buren et al., 2012) 이런 투석 중 고혈압 증상을 보이는 환자들은 44시간 투석 간(interdialytic period)에도 혈압이 높게 나타나는 것으로 보고되고 있다(Inrig et al., 2007; Inrig et al., 2009; Hompesch et al., 2016). Hompesch 등(2016)은 혈액투석 중 고혈압이 발생하는 환자 25명과 대조군 24명을 관찰한 연구에서 투석 간 혈압 패턴이 두 그룹 간 매우 다르게 나타났는데 투석 중 고혈압이 발생한 환자는 투석 후에도 혈압상승이 수 시간 동안 지속 되어 전반적인 혈압상승으로 이어진다고 보고하였다.

반면, 혈액투석 중 혈압이 급격히 감소($\geq 30\text{mmHg}$)하는 경우도 빈번히 발생한다. 주된 원인은 한외여과로 인한 저혈량증, 혈관 외 공간으로부터 혈관구획으로의 액체 이동을 지연시키고 반대 방향으로 유체 이동을 초래하는 혈장삼투압의 감소, 충전혈압의 감소, 심실 이완기 및 수축기 충전 사이의 평형, 후속적으로 방출량 및 심장 출력의 감소, 심장 박동수 또는 전체 혈관 저항의 직교증(orthosympathetic) 증가의 부재로 인한 것으로 알려져 있으며(Kinet et al., 1982) 병태 생리학적으로 원인이 불분명한 예도 있다. 이러한 원인은 모두 환자의 심혈관계 증상과 사망률을 높이는 주된 요인으로 작용한다(Hajal et al., 2019; Inrig et al. 2007; Chou et al., 2017; Chou et al., 2018). Hajal 등(2019)의 연구에서는 투석 중 저혈압 증상군 12명과 정상 혈압군 65명을 비교 관찰한 결과, 낮은 수준의 혈관 활성 분자로 인한 내피 기능 이상(endothelial dysfunction)은 투석 중 저혈압 발생에 결정적인 역할을 하는 것으로 보고하였다.

② 혈액투석 간 혈압(interdialytic hypertension)

표준화된 방법으로 정확하게 혈압을 측정하여도 투석 전, 후에 얻은 혈압은 투석 간 혈압과 잘 일치하지 않으며 좌심실 비대가 있는지에 대해 예측하기가 어렵다(Agarwal et al., 2006). 반면, 투석 간에 측정한 혈압이나 집에서 측정한 혈압은 좌심실 비대를 진단하는 데 매우 유용하다(Agarwal et al., 2006). Agarwal(2010)은 장기 혈액투석 환자 326명을 대상으로 투석 간 활동혈압과 투석 전·후 혈압을 자가 측정하여 비교한 연구에서 32개월의 관찰 기간 내에 102명의 환자가 사망하여 118/1000명의 환자 사망률을 보고하였다. 또, 이 연구에서는 활동혈압과 집에서 잤던 혈압의 수축기 혈압이 120~130mmHg, 외래 임상 혈압이 110~120mmHg일 때 가장 사망률이 낮았으며 투석 전·후에 기록된 혈압은 사망률 예측에 있어 통계적으로 유의하지 않았다고 보고하고 있다. 따라서, 투석 간 혈압 패턴은 혈액투석 환자에게서 나타날 수 있는 여러 결과를 예측하는 가장 신뢰할 수 있는 지표가 되는 것으로 고위험 환자들의 경우 투석 간에 어떤 요인이 혈압에 가장 큰 영향을 미치는지 확인하는 것이 무엇보다 중요하다(Hompesch et al., 2016).

5) 혈액투석 환자의 운동

혈액투석과 더불어 병행할 수 있는 안전한 대안으로 제시되고 있는 운동은 말기신부전증 환자에서 나타나는 요독 신경병증(uremic neuropathies)이나 근병증(myopathies)을 줄여 심장 기능을 개선하고 혈압을 감소시켜 환자의 전반적인 삶의 질을 향상시킨다고 보고되고 있다(Deligiannis et al., 1999; Painter et al., 2000; Parsons et al., 2006).

혈액투석 환자가 운동할 수 있는 시기는 크게 혈액투석 중(intradialysis)과

혈액투석 간(interdialysis)으로 나눌 수 있다. 특히, 혈액투석 중 운동(intradialytic exercise)은 관련 환자들이 수개월, 심지어 수년 동안 행할 수 있는 신장 재활 훈련 가운데 가장 먼저 해야 할 덕목으로 환자들의 신체적 측면과 심리·사회적 측면에서 매우 긍정적인 효과가 있다(Daul et al., 2004). 또, 투석을 받는 동안 운동을 하므로 시간을 따로 할애하지 않아도 되고 의료장비와 의료진의 감독 아래에 있어 비교적 안전하며 참여한 환자들의 중도 탈락률도 낮은 편이다(Painter et al., 1986; Konstantinidou et al., 2002). 무엇보다 이로운 점은 투석 중 운동이 근육의 혈류를 증가시켜 용질의 제거를 쉽게 하여 더 많은 양의 혈청 요소를 제거하여 투석효율을 높일 수 있을 뿐 아니라(Parsons et al, 2006; Reboredo et al, 2010; Dobsak et al., 2012; Mohseni, 2013) 수축기·이완기 혈압을 유의하게 감소시켜 24시간 활동혈압도 개선한다는 것이다(Anderson et al., 2004; Henrique et al., 2010). 이런 효과들은 개별 연구들의 결과를 분석하여 연구의 신뢰성을 알아보는 메타분석 연구에서도 잘 나타나고 있다. Sheng 등(2014)의 메타분석 연구에 따르면 운동 프로그램 후 6편의 연구(Van Vilsteren et al., 2005; Parsons et al., 2006; Afshar et al., 2010; Reboredo et al., 2010; Giannaki et al 2013; Mohseni et al., 2013)에서 투석이 효율적으로 이루어졌고 7편의 연구(DePaul et al., 2002; Van Vilsteren et al., 2005; Petraki et al., 2008; Toussaint et al., 2008; Ouzouni et al., 2009; Koh et al., 2010; Wilund et al., 2010)에서 투석효율과 혈압 모두 개선되어 매우 효과적이며 환자의 체력도 향상되었다고 보고하였다. 또, Heiwe와 Jacobson(2011)은 운동 프로그램은 운동유형(운동의 형태, 강도, 빈도, 기간)에 따라 그 효과를 최대한으로 얻을 수 있다고 하였는데, 최근 발표된 운동유형에 따른 네트워크 메타분석 연구에서는 투석효율 향상에는 유산소 운동이, 유산소 능력향상과 혈압의 개선에는 유산소 운동과 복합운동이 효과적이며 저항운동은 효과적이지

못하였다고 보다 구체적으로 보고하고 있다(Scapini et al., 2019). 이 연구에서는 특히, 말기 신장 질환자의 유산소 능력향상과 혈압 개선에 복합운동이 탁월한 효과가 있는데 유산소 능력과 혈압은 말기 신장 질환자의 생존과 직결된 강력한 예측 인자라고 보고하고 있다.

Ⅲ. 연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 혈액투석 환자에게 운동 프로그램을 적용한 실험연구를 바탕으로 운동 프로그램이 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 규명하고 그 실증적 근거를 제시하기 위한 체계적 문헌고찰과 네트워크 메타분석 연구이다.

2. 검색 전략과 문헌 검색

본 연구는 혈액투석 환자에게 운동 프로그램을 적용한 실험연구들을 네트워크 메타분석 하였다. 따라서, 전통적인 메타분석 연구(pairwise meta-analysis)의 확장개념인 PRISMA NMA(Preferred Reporting Items for Systematic Review and Network Meta-analysis Check list)에 따라 확인하는 과정을 거쳤다. PRISMA NMA는 기존의 메타분석에 더하여 네트워크 메타분석에서 요구되는 사항을 잘 기술하여 총 27개 항목으로 구성되어 있다. 문헌검색은 2020년 6월~9월 말까지 PubMed, EMBASE, Cochrane CENTRAL, Web of Science, RISS의 데이터베이스에서 수행하였다. 주요 검색어는 “혈액투석과 운동” “hemodialysis and exercise”, “hemodialysis and training”, “chronic kidney disease and exercise training,” 으로 정하여 검색하였고 이후 선정된 문헌의 참고문헌 목록도 자세히 검토하여 선정기준에 부합되는 문헌은 추가로 포함하였다. 이 과정을 위해 두 명의 연구자가 문헌의 적격성을 검토하였고 의견 충돌이 있을 시 서로의 의견을 수렴하여 논의 후 결정하였다.

3. 문헌 선정과 선정기준

본 연구는 체계적 문헌고찰을 통한 네트워크 메타분석 연구이므로 문헌을 선정할 때 PRISMA NMA(hutton et al.,2016)와 PICOS(Patients, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) 형식에 따라 문헌을 분류하였다. 이 기준은 연구 주제와 개념 정의, 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은닉, 연구 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과 자료 처리, 선택적 결과보고, 그 외 생기는 다른 비뚤림을 평가할 수 있어 객관적인 문헌 분류 기준을 제시하고 있다. 따라서, 실험군과 대조군의 특성, 프로그램의 적용, 실험군과 대조군의 비교 및 연구 결과를 추출하여 분석할 수 있는 기초적인 틀을 구축하고 있다. 이 기준에 따라 본 연구의 연구 대상자(Patients)는 신 대체요법을 받는 말기신부전증의 혈액투석 환자로 대상자 수, 나이, 성별 등 기본적인 사항들을 제시하고 있어야 한다. 또한, 중재(Intervention)는 운동 프로그램으로 운동유형, 운동 빈도, 운동강도, 운동시간, 운동 시기 등이 어떠한지 제시되어 있어야 하고 비교(Comparison)에서는 운동에 참여한 실험군과 운동에 참여하지 않은 대조군을 포함하고 있는지를 확인할 수 있어야 한다. 그리고, 연구 결과(Outcomes)는 투석효율과 혈압에 대한 결과 변수를 보고하고 있어야 하는데 이때 측정 도구와 측정 시점, 횟수 등도 제시되어야 하며 연구 디자인(Study design)은 연구유형이 어떠한가를 확인하는 것으로 무작위 실험연구(randomized controlled trial)의 여부를 제시하여야 한다. 그러나, 동물을 대상으로 한 연구, 고찰 문헌, 비 무작위 대조실험, 대조군이 없는 연구, 운동 프로그램과 함께 다른 중재를 병행한 연구, 일회성이나 한 달 미만의 운동 프로그램을 설정한 연구, 불충분한 결과값을 제시한 문헌 등은 본 연구에서 제외하였다<Table 1>.

Table 1. Eligibility criteria.

Criteria	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Patients	Hemodialysis patients	All other patients
Intervention	Exercise program	Non exercise program
Comparison	Intervention & Control group	
Outcomes	Dialysis efficiency (Kt/V) Systolic blood pressure Diastolic blood pressure	
Study design	Randomized control trials	Animal study Intervention<1 month Conference abstracts Non-interventional trials Systematic review Meta-analyses Insufficient outcome reporting studies A parallel study of other interventions with exercise program

4. 자료 추출 및 코딩

본 연구에서 선정된 문헌에서 자료를 추출하기 위해서 연구자는 저자명, 출판 연도, 운동유형, 운동 기간, 운동 빈도, 운동 시기(혈액투석 중과 혈액투석 간), 운동 강도, 결과변수 등의 구체적인 연구내용이 포함된 자료 추출표와 코딩지를 직접 만든 후 선정된 문헌에서 얻은 자료들을 입력하였고 통계분석을 위해 각 변수의 결과값을 Excel 파일에 저장하여 이용하였다.

5. 통계분석

1) 메타분석 도구

본 연구에서 선정된 연구들의 효과크기를 산출하기 위해서는 전통적인 메타 분석과정을 거쳐야 한다. 따라서, 본 연구에서는 메타분석 도구로 Review Manager Version 5.4(The Cochrane Collaboration, 2019)를 이용하였다.

(1) 효과크기(effect size) 계산

다양한 연구들을 모아 신뢰할 수 있는 결과를 얻기 위해서는 각 연구에서 산출한 결과값을 변환하여 통일된 효과크기로 제시하여야 하는데 효과크기는 프로그램의 효과크기 또는 변수 간 관계의 크기를 표현한 값을 의미한다(황성동, 2014). 또, 효과크기는 각 연구에서 두 집단의 평균, 표준편차, 표본 크기가 제시된 경우, 통계적 유의성 수치가 제시된 경우(t값, F값 등), 정확한 유의확률 값이 제시된 경우, 대략적인 유의확률 값이 제시된 경우가 있는 데이터를 이용하여 분석할 수 있다(황성동 외, 2018). 본 연구의 분석에 포함된 문헌이 무작위실험연구(Randomized control trials, RCT)이므로 사전값이 동질화되어있다는 가정이 가능하므로 사후검사 값을 효과 크기 계산에 사용하였다. 아울러, 본 연구에서 이용한 RevMan 5.4에서는 <Table 2>와 같이 두 집단의 표본 수, 평균, 표준편차를 이용해 다음과 같은 공식을 제시하고 있다.

Table 2. Continuous data

Study i	Group size	Mean response	Standard deviation
Experimental	n_{1i}	m_{1i}	sd_{1i}
Control	n_{2i}	m_{2i}	sd_{2i}

$N_i = n_{1i} + n_{2i}$ 일 때, 두 집단 간의 평균 차(Mean Difference)와 통합된 표준편차(pooled standard deviation), 표준오차(standard error)는 다음과 같다.

$$MD_i = m_{1i} - m_{2i}$$

$$s_i = \sqrt{\frac{(n_{1i} - 1)sd_{1i}^2 + (n_{2i} - 1)sd_{2i}^2}{N_i - 2}}$$

$$SE\{MD_i\} = \sqrt{\frac{sd_{1i}^2}{n_{1i}} + \frac{sd_{2i}^2}{n_{2i}}}$$

여기서 Cohen's d 는 표준화된 평균 차이(Standardized Mean Difference)를 아래와 같이 정의하였는데 Cohen's d 는 표본이 작을 때는 효과크기를 과대 추정하는 경향이 있으므로 이를 보정한 것이 Hedges' g 이다.

$$SMD_i = \frac{m_{1i} - m_{2i}}{s_i}$$

RevMan 5.4에서는 Hedges의 보정된 g 를 사용하여 다음과 같은 공식을 사용하고 있다.

$$SMD_i = \frac{m_{1i} - m_{2i}}{s_i} \left(1 - \frac{3}{4N_i - 9}\right),$$

$$SE\{SMD_i\} = \sqrt{\frac{N_i}{n_{1i}n_{2i}} + \frac{SMD_i^2}{2(N_i - 3.94)}}$$

그 외, t 값, F 값으로 결과를 제시한 때에도 다음 공식에 따라 효과크기를 구할 수 있다. 이때는 반드시 효과크기의 부호를 명시한다(황성동 외, 2018; Bernard & Borokhovski, 2009).

$$d = \pm \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}}, \quad d = \pm \sqrt{\frac{F(n_1 + n_2)}{n_1 n_2}}$$

또, 이상에서 나열한 평균 효과크기를 구하기 위해서는 먼저, 효과크기의 가중치(Weight)를 구하여야 한다. 왜냐하면, 각각의 연구에서 표본 수가 다르므로 가중치를 반영하여야만 평균 효과크기를 제대로 구할 수 있기 때문이다. 보통 가중치는 분산의 역수로 계산되며 표본 수가 클수록 가중치가 커지며 정밀성도 높아진다(황성동 외, 2018).

(2) 효과크기(effect size) 해석

효과크기는 프로그램을 시행한 후 실험군이 대조군과 비교하여 얼마나 효과

를 보았는지 그 평균치를 나타내는 것으로 표준편차 ‘Z’ 척도로 나타낸다. 이를 효과크기의 해석 기준에 따라서, 표준화 평균 차이에서 효과크기가 0.3 이하는 작은 효과크기, 0.3~0.8은 중간 효과크기, 0.8보다 크거나 같으면 큰 효과크기로 해석하여 구분한다(Cohen, 1988).

(3) 동질성 검증과 효과모형

메타분석 연구의 특성상 각기 다른 연구들을 모아 그 결과에서 효과크기를 도출해 내는 것이므로 연구간 동질성 확보를 위해 연구들이 얼마나 이질성이 높은지를 밝히는 것이 중요하다. 연구간 이질성은 보통 T^2 과 I^2 통계량으로 제시하고 있는데 이를 이해하기 위해서는 Q 값을 이해해야 한다. Q 값은 표집오차 분산과 실제 연구간 분산을 포함한 총 분산(total variance)을 나타내고 이는 효과크기의 동질성(homogeneity)을 검증하는 데 사용된다(황성동 외, 2018).

$$Q = \sum wd^2 - \frac{(\sum wd)^2}{\sum w}$$

메타분석에서 임상적, 방법론적 다양성이 늘 발생하므로 통계적 이질성은 불가피하다(Higgins et al., 2003). 이런 다양한 이질성을 가진 연구들을 정량화하기 위한 식이 아래와 같이 만들어져 있다. 이때 Q는 총 분산, df는 자유도이다(Thompson, 2002; Higgins et al., 2003).

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

I^2 은 표본오차보다는 이질성으로 인한 효과 추정치의 변동성을 비율로 나타낸 것으로 25~50%이면 낮은 이질성, 50~75%이면 중간 정도의 이질성, 75% 이상이면 높은 이질성으로 평가하였다(Higgins & Green, 2011).

한편, T^2 은 실제 분산을 나타내는 절댓값으로써 표준편차와 같은 단위로 표현하고 각 연구간 효과크기의 실제 분산을 나타내어 표준화된 값으로 표현되기 때문에 서로 비교할 수 있는데 이때, C 값은 T^2 을 표준화된 단위로 표시하고 효과크기와 같은 단위로 만든다(황성동 외, 2018).

$$T^2 = \frac{Q - df}{C} \quad , \quad C = \sum w - \frac{\sum wd^2}{\sum w}$$

메타분석 결과에서 이질성은 모두 숲 그림(forest plot)에 잘 드러나 있고 낮은 P 값은 중재 효과에 대한 이질성의 근거를 뒷받침하고 있다. 하지만, 이질성이 분석결과를 일반화하는 데 영향을 미칠 수 있으므로 확인하는 것이 매우 중요한 만큼 연구 수가 너무 적을 때는 T^2 과 I^2 통계량만으로 이질성을 평가하는 것은 충분하지 못하다(Deeks et al., 2019).

메타분석을 할 때 또 한 가지 반드시 고려해야 할 것은 평균 효과크기를 계산하는 방식이다. 이를 효과모형(effect model)이라 하며 고정효과모형(fixed effects model)과 랜덤효과모형(random effects model)으로 나뉜다. 동질성 검증 결과 문헌 간 이질성이 낮으면 고정효과모형을, 이질성이 높으면 랜덤효과모형을 활용하였다. 그러나 다른 시각에서는 효과모형을 선택할 때 연구자는 연구대상, 중재 방법, 연구 환경과 같은 연구의 특성에 따라 그 모형을 선택하는 것이 바람직하다고 보고되기도 하였다(Bronstein et al., 2009).

(4) 보고 비뚤림 검증(publication bias)

메타분석은 체계적 문헌고찰로 선정된 여러 문헌에 관한 연구결과들을 통합하여 분석하기 위해 수행된다. 일반적으로 효과크기가 크고 유의한 결과를 가지는 연구가 출판되는 경향이 높고 연구 결과의 방향에 따라 출판 여부가 달라지는 경향이 있다. 따라서, 출판된 연구들만 메타분석에 포함됨으로 인해 실제 효과크기 보다 과대 추정된 효과크기를 산출할 수 있다(김달호 등, 2016). 본 연구에서는 코크란 연합(Cochrane Collaboration)에서 내놓은 Risk of bias (RoB) 도구를 기준으로 삼았고 이 도구는 다음과 같은 원칙을 기반으로 하고 있다.

첫째, 이 도구는 비뚤림(bias)의 위험성만을 고려하고 있어 보고의 품질, 정밀성, 외부 유효성(직접성, 적용 및 일반화) 같은 개념은 고려하지 않았다.

둘째, 이 도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은닉, 연구 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료 처리, 선택적 결과 보고, 그 외 생기는 다른 비뚤림 등 7가지 영역의 기반으로 평가하고 있다.

셋째, 비뚤림(bias) 위험평가는 연구자의 솔직한 판단이 요구되며 그 정도에 따라 ‘낮은(Low)’, ‘높은(High)’, ‘불분명(unclear)’ 한 위험성으로 표현하였다(Higgins et al., 2019).

최근 2019년 코크란 연합에서는 위 내용을 수정 보완하여 RoB 2를 개발하였다. RoB 2는 시험 설계, 수행 및 보고의 다양한 측면에 초점을 맞추어 ‘무작위 과정에서 생긴 비뚤림’, 의도된 중재에 의한 편차로 발생한 비뚤림’, ‘누락된 결과 데이터로 인한 비뚤림’, ‘결과 측정의 비뚤림’, ‘보고된 결과 선택의 비뚤림’ 등 다섯 가지 비뚤림(bias) 영역으로 구성되어 있고 이런 영역들은 경험적 증거와 이론적인 고려 사항을 근거를 바탕으로 평가하고 있는 연구의 결과에 대한 전반적인 비뚤림 위험 판단의 기초를 제공하고 있다. 비뚤림 위험성을 판단할 때 모든 영역에서 비뚤림 위험이 낮으면 ‘낮은(Low)’ 위험성, 하나의 영역에서 비뚤림 위험이 우려되지만 다른 영역에서는

문제가 없으면 ‘일부 우려(some concerns)’ 로 판단하고 하나 이상의 영역에서 비뚤림 위험이 크게 나타나거나 여러 영역에서 약간의 우려가 나타나 낮은 신뢰성을 보일 때에는 ‘높은(High)’ 위험성이 있는 것으로 판단하였다.

보고 비뚤림 검토는 Funnel plot을 통해 확인하였다. Funnel plot은 연구의 표본 크기(세로축)에 관한 개별 연구들의 추정된 효과크기(가로축)를 제시하는 산포도인데 일반적으로 시각적으로 funnel plot이 대칭이면 보고 비뚤림의 가능성은 줄어든다고 간주한다(NECA, 2011). 대체로 작은 규모의 연구들은 그래프의 아랫부분에 널리 분포되고, 더 큰 규모의 연구들은 깔때기 윗부분의 좁은 부분에 분포하게 된다. Funnel plot의 비대칭성 여부에 대한 해석은 포함된 연구들이 적어도 10개 이상인 경우에만 적용될 수 있다. 또한, funnel plot이 비대칭적이라고 해서 반드시 보고 비뚤림이 있음을 의미하는 것은 아니며, 선택 비뚤림, 낮은 수준의 연구의 질, 이질성 등도 원인이 될 수 있다(NECA, 2011).

(5) 민감도 분석(Sensitivity analyses)

체계적인 문헌고찰의 수행과정은 일련의 결정을 포함한다. 이러한 결정 과정은 대부분 객관적이고 논쟁의 여지가 없지만 그렇지 못한 경우도 다소 발생한다. 따라서, 수행한 체계적인 문헌고찰이 임의적이거나 불명확한 결정에 의한 결과가 아니란 것을 증명해 주는 것이 바람직하고 이를 위해 하는 것이 민감도 분석으로 ‘1차 분석(메타분석)의 반복’ 이라 한다(Deeks et al., 2011).

민감도 분석을 통해 전체 결과나 결론이 고찰 과정에서 내릴 수 있는 결정에 따라 영향을 받지 않은 것으로 판단되면 분석결과는 더 큰 신뢰성을 얻게 되고 반대로 어떤 결정이나 누락된 정보로 인해 영향을 받은 것이 확인되면 이를 해결하기 위해 더 큰 노력을 기울임으로써 더 나은 추가 정보를 얻을 수

있게 된다(Deeks et al., 2011). 만약 이질성의 원인이 연구특성에 따른 것이라면 연구특성들에 따라 어떤 일차 연구들을 포함 혹은 배제하여 분석하고 결과의 차이를 관찰해볼 수 있다. 서로 분석결과가 다른 경우 높은 수준의 질을 가진 연구의 통합 추정치에 초점을 두어 결론을 내려야 한다. 한편, 이질성의 원인이 한두 편의 예외적인 연구(이상치, outlier)들 때문이라고 판단되면 민감도 분석의 일부로서 이상치를 포함 혹은 배제한 결과를 제시할 수 있다(NECA, 2011). 민감도 분석 수행 시 체계적 문헌고찰의 결과에 큰 영향을 준다고 판단되는 결측 정보를 확인하였다면 불확실성을 해결하기 위해 개별연구자를 접촉하거나 개별 환자 자료를 확보해야 한다. 불확실성이 해결되지 않았다면 결과는 적절한 정도로 주의 깊게 해석되어야 하며 추후 연구에 대해 제안을 해야 한다(NECA, 2011).

한편, 민감도 분석과 하위그룹 분석은 가끔 혼동하여 쓰이는데 하위그룹 분석의 경우 어떤 특징에 따라 특정연구를 배제하지 않고 연구들을 나누고 분석하여 추정치를 계산해내는 반면, 민감도 분석에서는 이질성의 원인이 되는 특성을 가진 연구들을 제외하고 분석하되 추정치를 계산하여 제시하지는 않는다. 즉, 하위그룹 분석은 객관적 기준에 의해 연구를 분류하는 반면, 민감도 분석에서는 주관적 분류 기준에 의해 연구를 분류하게 된다(Macaskill et al., 2010). RevMan 5.4에서는 이질성의 원인이 된다고 판단된 연구를 삭제하면 forest plot에서 이를 확인할 수 있고 이질성 또한 달라지는 것을 확인할 수 있다.

2) 네트워크 메타분석 도구

본 연구에서 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율 및 혈압에 미치는 효과에 대한 네트워크 메타분석은 R 프로그램을 이용하였다. R은 통계적 계

산과 그래픽을 제공하는 언어 및 환경으로 다양한 통계 및 그래픽 기술을 바탕으로 하고 있어 확장성이 뛰어나며 수학 기호나 공식에 의해 정확한 그림(plot)을 제공하고 있다. 즉, R은 데이터 조작, 계산 및 그래픽 표시를 위한 소프트웨어 기능의 통합 제품군으로 무엇보다 큰 장점은 무료로 제공되어 UNIX platforms, Windows, Mac 등에서 자유롭게 이용할 수 있다는 점이다. 대략 8개의 패키지로 구성되어 있고 최신 통계를 다루고 있는 CRAN(Comprehensive R Archive Network) 인터넷 사이트를 통해 이를 이용할 수 있다.

(1) 자료의 입력과 불러오기

선정된 문헌에서 추출한 연속형 자료들을 코딩하고 이를 활용해 얻은 결과들을 R 프로그램의 `gemtc package`로 분석하였다. 직접비교인 메타분석에서도 출한 각 연구 문헌의 효과크기를 활용하여 `gemtc package`에서 네트워크 메타분석을 수행하였다.

먼저, 명령어를 통해 `gemtc package`를 설치하고 엑셀 파일에 저장된 자료를 불러들여 분석할 데이터가 제대로 올라왔는지를 확인하였다.

(2) 네트워크 모델과 Network plot

`mtc.model` 함수에 네트워크 데이터를 불러들여 네트워크 모델을 설정한 후 네트워크 plot에 프로그램 이름을 넣어주고 네트워크를 이루고 있는 그룹 간 직접비교를 도식화한다. 네트워크 plot의 노드(node)는 각 변인을 의미하고 연결된 선(edge)의 굵기는 데이터의 양을 의미한다. 즉, 선의 굵기는 연구의 표본 수나 데이터양을 반영하고 있어 굵을수록 정밀성이 높아진다. 따라서, 네트워크 메타분석에서 연구간 관계 확인을 위해 제시되는 것이 바람직하다.

(3) MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션

① MCMC 시뮬레이션 실행

네트워크 모델 설정 후 적정수준의 시뮬레이션 횟수를 정하여 MCMC 시뮬레이션을 실행한 후 수렴 여부의 적절성은 MCMC error, DIC(device information criterion), Trace & density plot, Gelman-Rubin plot 등의 결과를 통해 진단하게 된다. 본 연구에서는 사후분포(posterior distribution)를 결정하기 위해 다중연쇄(multi chain)를 고려한 사전분포를 넣어주고 사전분포를 계산하기 위한 사전모수의 초기값을 다중으로 설정하여 다중연쇄 시뮬레이션을 시행하였다. 이때, MCMC error와 DIC 변화가 최소화되어 거의 변동이 없고 plot의 모습이 안정적일 때 잘 수렴된 것으로 판단하였는데 본 연구에서는 4개의 chain, 5000번의 burn in, 20000~30000번의 반복 실행, 1개의 간격을 설정하여 시뮬레이션 과정을 거쳤다.

② MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 확인

· MCMCerror

몬테카를로 오차는 작을수록 높은 정밀도를 나타내며 수렴이 잘된 것으로 판단할 수 있다. 따라서, 반복 시뮬레이션 횟수를 증가시켜 표본 수를 충분히 확보하여 초기값의 영향을 제거하기 위해 burn in 과정을 거치고 데이터 추출 간격인 thin을 잘 조절하여야 한다(심성률, 2018).

· DIC(deviance information criterion)

DIC는 잔차이탈도와 모수 추정치의 합으로 모형의 적합도와 복잡성을 동시

에 고려한 수치로서 작을수록 나은 모형이라 판단한다(심성률, 2018).

- Trace plot과 Density plot

Trace plot은 시뮬레이션 결과를 가시화하여 보여주는 것으로 각 체인들이 잘 얽혀 있어야 수렴이 잘 된 것으로 판단한다. 표본 수가 많아질수록 Trace 그림이 균등한 분포를 보이고 사후 밀도 함수(Density)가 정규분포에 가까워진다(심성률, 2018).

- Gelman-Rubin 통계량과 plot

gelman.diag 명령어로 통계량을 표시하고 Gelman-Rubin plot을 그려준다. 시뮬레이션 반복횟수가 증가하면 1에 가까워 나타나며 변동이 안정화되어야만 잘 수렴된 것으로 판단한다(심성률, 2018).

(4) 일관성 검정(Inconsistency test)

네트워크 메타분석에서 일관성 검정은 비교에 대한 직접·간접 효과의 일관성(consistency)을 확인하고 그 결과를 신뢰할 수 있는가를 결정하는 매우 중요한 도구이다. 일관성 가정은 직접비교로 얻은 효과크기와 간접비교로 얻은 효과크기가 일관성이 있어야 한다는 의미로 비일관성 추정치를 이용하는 방법과 비일관성 요인을 이용하는 방법이 있다. 간접비교와 혼합비교를 적용하기 위한 가정을 만족하는 경우 이들 방법을 이용하여 효과크기를 추정함으로써 효과크기 추정치의 정밀도를 높이고 네트워크 내에 포함함으로써 일반화 가능성을 높일 수 있다(김달호 외, 2016).

mtc.nodesplit 함수에 네트워크 데이터를 넣고 일관성 검정을 위한 랜덤효과모형 모델을 설정 후 MCMC 시뮬레이션을 수행한다. 프로그램 간 비교에서 통계적 유의차가 발생하지 않아야 일관성은 지지 된다.

(5) 숲 그림(network forest plot)

각 변수의 효과크기를 모두 그림과 수치로 간단히 나타내고 있어 쉽게 확인할 수 있다. forest 함수에 시뮬레이션을 통한 네트워크 모델과 공통대조군을 넣어주면 도식화된 forest plot을 형성하고 이를 통해 각 프로그램의 효과크기를 비교할 수 있다.

(6) 프로그램 간 비교우위 선정(program ranking)

네트워크 메타분석의 가장 큰 특징은 각 프로그램 간 비교우위를 선정할 수 있다는 것이다. 연구에 적용된 프로그램을 최상위부터 최하위 수준까지 순위를 매겨 누적확률을 알아볼 수 있다.

rank. probability 함수에 MCMC 최종모델을 넣고 Preferred Direction은 효과크기가 작을수록 우수하면 -1을, 클수록 우수하면 1을 설정한다.

IV. 연구 결과

1. 체계적 문헌고찰 결과

1) 문헌검색 및 선정결과

본 연구는 PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, RISS의 데이터베이스를 이용하여 연구 목적에 맞는 문헌을 검색하였다. 주요 검색어는 “혈액투석과 운동”, “hemodialysis and exercise”, “hemodialysis and training”, “chronic kidney disease and exercise training” 으로 정하여 2020년 6~9월 말까지 검색을 수행하였다. 검색 결과, 데이터베이스에서 검색된 문헌은 1818편과 참고문헌에서 검색된 문헌 6편을 추가하여 총 1824편의 문헌이 검색되었고 이 중 중복 문헌 62편을 제외하고 남은 문헌은 1762이었다. 다시 연구기준에 맞지 않는 문헌 1606편이 제외되고 남은 156편의 초록과 제목을 통해 1차 분류를 하였다. 이를 통해 운동 프로그램이 없는 문헌 56편과 목적에 맞지 않는 문헌 41편을 추가로 제외하고 남은 59편의 문헌의 본문 내용을 검토하여 2차 분류를 하였다. 2차 분류과정을 통해 단일 실험군을 시차를 두고서 운동 프로그램을 적용해 결과를 제시한 연구 문헌(crossover trial)이 11편, 대조군이 부재한 문헌이 16편, 결과보고가 불충분한 문헌이 6편으로 확인되어 이 문헌들을 제외하고 최종적으로 26편의 문헌이 선정되었다<Figure 5>.

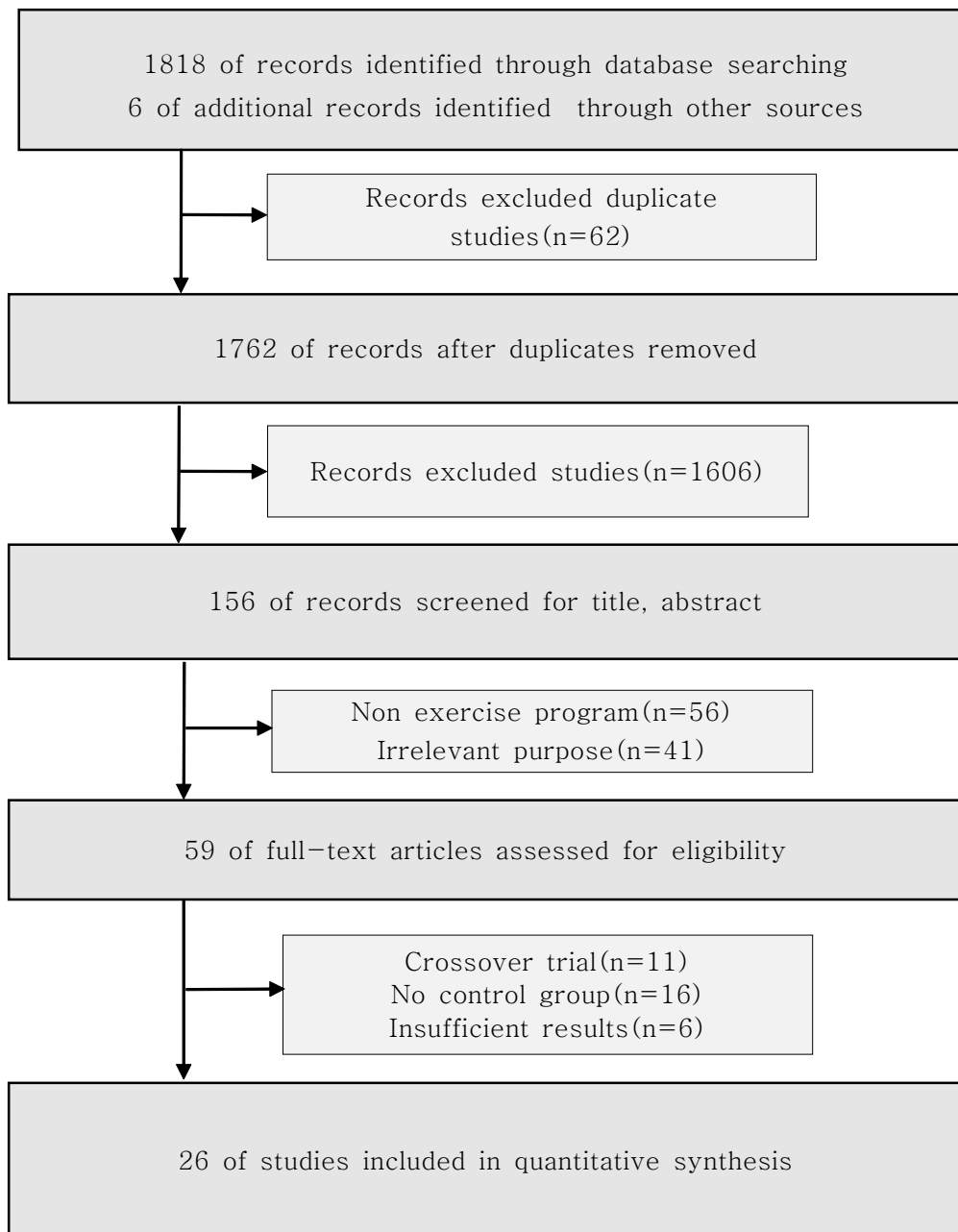


Figure 5. Flow diagram of the study selection.

2) 체계적 문헌고찰 결과

본 연구의 선정기준에 따라 연구 목적에 맞는 26편(Abreu, 2017; Afshar, 2010; Choi, 2014; Deligiannis, 1999; Dong, 2019; DePaul, 2002; Dobsak 2012; Frih, 2017; Groussard, 2015; Lee, 2001, Lee 2009, Lee, 2016; Liao, 2016; Mohseni 2013; Koh, 2010; Kopple 2007; Ouzouni, 2009; Painter, 2002; Parsons, 2004; Petraki, 2008; Silva, 2019; Simo, 2015; Thompson, 2016; Tsuyuki, 2003; van Vilsteren, 2005; Wilund, 2010)의 문헌이 선정되었고 연구 내 2~3개의 실험군이 존재하는 문헌(Afshar, 2009; Deligiannis, 1999; Koh, 2010; Kopple 2007; Lee, 2016; Thompson, 2016)은 각기 다른 프로그램이 적용되어 있어 개별 연구로 간주하여 분석을 수행하였다. 따라서, 실제 분석에 포함된 연구 수는 모두 35편이고 분석에 포함된 문헌은 편의상 주요저자와 년도 만을 표기하여 구분하였다.

선정된 논문의 운동 프로그램 시기는 혈액투석 중에 실시한 연구는 20편(Abreu, 2017; Afshar, 2010; Choi, 2014; Lee, 2009; Lee, 2016; Dong, 2019; Dobsak, 2012; Groussard, 2015; Mohseni, 2013; Koh, 2010; Kopple, 2007 a; Ouzouni, 2009; Painter, 2002; Parsons, 2004; Petraki, 2008; Silva, 2019; Simo, 2015; Thompson, 2016; van Vilsteren, 2004; Wilund, 2010)이고 혈액투석 간에 실시한 연구는 6편(Deligiannis, 1999; Frih, 2017; Koh, 2010; Kopple, 2007 b; Lee, 2001; Tsuyuki, 2003) 이었다.

운동 프로그램 유형은 유산소 운동, 저항운동, 복합운동이 문헌마다 다르게 적용되었는데 유산소 운동은 주로 트레드밀, 싸이클 등을 이용해 운동하였고 저항운동은 투석 중 운동 시 덤벨, 세라 밴드와 같은 소도구를, 투석 간 운동

시에는 운동기구를 좀 더 다양하게 이용한 것을 알 수 있었다. 또, 복합운동은 운동 시 유산소 운동과 저항운동을 함께 구성하여 실시하였는데 저항운동을 먼저하고 유산소 운동을 후에 적용하고 있었다. 유산소 운동을 적용한 문헌은 16편(Afshar 2010 a; Deligiannis 1999 b; Dobsak 2012; Lee, 2001; Lee, 2016 a; Groussard 2015; Koh, 2010; Kopple, 2007 a; Liao, 2016; Menhsei, 2013; Painter, 2002; Parsons, 2004; Silva, 2019; Thompson, 2016 a; Tsuyuki, 2003; Wilund, 2010), 저항운동을 적용한 문헌은 6편(Abreu, 2017; Afshar, 2010 b; Dong, 2019; Kopple, 2007 b; Lee, 2016 b; Thompson, 2016 b), 복합운동을 적용한 문헌은 12편(Choi 2014; Deligiannis, 1999 a; DePaul, 2002; Frih, 2017; Kopple, 2007 c; Lee, 2009; Lee, 2016 c; Ouzouni, 2009; Petraki, 2008; Simo, 2015; Thompson, 2016 c; van Vilsteren, 2004)으로 확인되었다.

운동 프로그램 시간은 30분 이하로 운동한 문헌이 15편(Abreu, 2017; Afshar, 2009; Deligiannis, 1999 b; DePaul, 2002; Dong, 2019; Dobsak, 2012; Groussard, 2015; Liao, 2016; Menhsei, 2013; Painter, 2002; Silva, 2019; Thompson, 2016 a, b; Tsuyuki, 2003; Wu, 2014)이었고 30~60분 운동한 문헌은 17편(Choi, 2014; Frih, 2017; Lee, 2001; Lee, 2009; Lee, 2016; Koh, 2010 a, b; Ouzouni, 2009; Petraki, 2008; Kopple, 2007 a, c; Parsons, 2004; Deligiannis, 1999 a; Simo, 2015; Thompson, 2016 c; van Vilsteren, 2004; Wilund, 2010)이었다.

운동 프로그램 기간은 3개월 이하가 3편(Afshar, 2009; Menhsei, 2013; Parsons, 2002), 3~6개월은 18편(Abreu, 2017; DePaul, 2002; Dobsak, 2012; Choi, 2014; Dong, 2019; Frih, 2017; Groussard, 2015; Kopple, 2007; Lee, 2001; Lee, 2009; Lee, 2016; Liao 2016; Painter, 2002; Silva, 2019; Thompson, 2016; Tsuyuki, 2003; van Vilsteren, 2005;

Wilund, 2010), 6개월 이상은 4편(Deligiannis 1999; Koh, 2010; Ouzouni, 2009; Petraki, 2008)으로 대다수 문헌이 3~6개월의 운동 기간을 적용하였다.

운동 프로그램 빈도는 3편(van Vilsteren, 2004; Silva, 2019; Frih, 2017)을 제외한 모든 문헌이 3회를 적용하고 있어 프로그램의 빈도는 매우 일관되게 적용된 것을 확인하였다.

각 문헌의 연구에 참여한 대상자 수는 20명 이하인 소규모 연구는 5편(Afshar, 2010; Groussard, 2015; Lee, 2009; Parsons, 2004; Wilund, 2010), 20~30명은 6편(Dobsak, 2012; Lee, 2001; Painter, 2002; Simo, 2015; Silva, 2019; Tsuyuki, 2003), 30~40명은 5편(Choi, 2014; DePaul, 2002; Ouzouni, 2008; Silva, 2019; Thompson, 2016), 40~50명은 9편(Abreu, 2017; Deligiannis, 1999; Dong, 2019; Frih, 2017; Lee, 2016; Liao, 2016; Mohseni, 2013; Koh, 2010; Petraki, 2008), 50~60명은 2편(Deligiannis, 1999; Kopple, 2007), 70명 이상은 1편(van Vilsteren, 2005)으로 40~50명의 대상자로 구성된 연구가 가장 많았다.

운동 프로그램의 운동강도 기준지표는 HR(Heart Rate)이 6편(Dong, 2019; Lee, 2001; Silva, 2019; Tsuyuki, 2003; Painter, 2002; Deligiannis, 1999), RM(repetition maximum)이 1편(Abreu, 2017), RPE(rating of perceived exertion)는 15편(Choi, 2014, DePaul, 2002; Lee, 2009; Lee, 2016; Liao 2016; Ouzouni, 2009; Kopple, 2007; Koh, 2010; Frih, 2017; Liao, 2016; Petraki, 2008; Thompson, 2016; Reboredo, 2010; Wilund, 2010; van Vilsteren, 2004)으로 설정되어 있어 RPE를 기준으로 한 문헌이 가장 많았고 운동 강도 기준지표인 HR, RPE, RM 등이 명확하게 제시하지 않은 문헌은 2편이었다(Dobsak, 2012; Mohseni, 2013).

운동 프로그램의 효과를 알아보기 위해 측정한 결과변수는 투석효율(Kt/V), 혈압(Blood pressure), 최대산소섭취량(VO_2 max), 6분 걷기 평가(6MWT), 악력(Grip strength), 삶의질(QOL-SF36), 우울, Albumin, CRP, Hemoglobin, Creatinine, Haematocrit, Cholesterol, HDL, LDL, Triglycerides, Calcium, Phosphorus, Potassium, $TNF-\alpha$, IL-6 등 다양하게 측정된 것을 알 수 있었다. 본 연구에서는 이들 결과변수 중 투석효율과 혈압에 대해 분석을 수행하였다. 선정 문헌의 일반적인 특성은 <Table 3>에서 확인할 수 있다.

Table 3. Characteristics of Selected Studies(continued).

Authors (year)	Participants total (exp/con)	Exercise intervention				Outcomes variable
		timing	type	prescription	duration	
Abreu (2017) Brazil	44 (25/19)	ID	RE	3 times a week 30 min: 3 sets of 10 reps, four lower limb exercises with ankle cuffs/elastic band resistance; 60% of 1RM	12 weeks	Kt/V, creatinine, hemoglobin, albumin, hematocrit, Protein, Phosphorus, Energy potassium, QOL,GPx, Nrf2 expression, NF-kB expression, Nitrite, GPx.
Afshar (2010) Iran	28 (14/14)	ID	AE RE	3 times a week stationary cycling, 30min, resistance exercise	8 weeks	Kt/V, creatinine, hemoglobin, albumin, hs-CRP, TG, HDL, LDL, TC, Urea, PSQI
Choi (2014) Korea	37 (20/17)	ID	CE	3times a week, cycling & resistance exercise 40min	10 weeks	Kt/V.
Deligiannis (1999) Greece	53 (16/10/12/15)	ND	AE CE	cycle erg, treadmill, calisthenics, low-weight, resistant-HRmax, 60-70% 50min, 3 times a week. mobile-cycle erg, HR 50-60%, moderate 30min, 5 times a week.	24 weeks	exercise time METS, HRmax VO ₂ max, hematocrit, Urea, creatinine, BP, Uric acid, Glucose, K, Na, Ca, P, Fe, WBC, RV, Ao, AV, LA, LVIDd, LVISd, IVS, PW, LVM, 2PW/LVID, LVMI.
DePaul (2002) Canada	38 (20/18)	ID	CE	3times a week, RPE 13-14, 20 min egometer cycling, hamstring & quadriceps exercises on weight machines in the ND period, at 125% of 5RM.	20 weeks	Ergometer test, Strength, 6MWT, SF-36, creatinine, hemoglobin, hematocrit, BP, Urea reduction ratio.
Dobsak (2012) France	21 (11/10)	ID	AE	3times a week, 2 sets of 20 min, ergometer cycling.	20 weeks	Kt/V, Urea reduction ratio, SF-36.

AE, aerobic; CE, combined exercise; RE, resistant exercise; ID, intradialytic; ND, non-dialysis; hs-CRP, highly sensitive C-reactive protein; HDL-C, high density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TG, Triglyceride; WBC, white blood cell count; HR, heart rate; BP, blood pressure; 6MWT, 6-min walk test; METS, metabolic equivalents; VE, ventilation; VO₂max, maximal oxygen consumption; RV, right ventricle; Ao, aorta; AV, aortic valve excursion; LA, left atrium; LVIDd, left ventricular internal dimension at enddiastole; LVISd, left ventricular internal dimension at end-systole; IVS (d), intraventricular septal thickness at end-diastole; PW (d), left ventricular posterior wall thickness at end-diastole; LVM, left ventricular mass; LSMI, left ventricular mass index; LVMI, left ventricular mass index.

Table 3. Characteristics of Selected Studies(continued).

Authors (year)	Participants total (exp/con)	Exercise intervention				duration	Outcomes variable
		timing	type	prescription			
Dong (2019) China	41 (21/20)	ID	RE	3 times a week, elastic balls, weight of the lower limbs, HR 80%.	12 weeks	grip strength daily pace, TNF, CRP, Kt/V, albumin, IL-6, Hemoglobin, TNF- α , IL-10.	
Frih (2017) Tunisia	41 (21/20)	ND	CE	4 tims a week, cycle, walking, resistant exercise 60min, RM 50%, RPE 5-6, monitor HR/polar.	16 weeks	6MWT, STS-10/60, TUG Handgrip, BP, CRP, Albumin, hemoglobin, TC, TG, HDL, LDL, MNA-LF scores.	
Groussard (2015) France	18 (8/10)	ID	AE	3 times a week, cycling 30 min, 55%-60% peak power.	12 weeks	6MWT, TG, TC, HDL, LDL, VO _{2peak} albumin, Kt/V, SOD Hemoglobin, Ox-LDL, GSH/GSSG, GPx.	
Koh (2010) Australia	46 (15, 15/16)	ID ND	AE	3times a week, 45min ergometer cycling, RPE 12~13.	24 weeks	6MWT, BP, TUG, physical activity, physical functioning, pulse wave velocity, Self-Reported Health.	
Kopple (2007) USA	57 (10,15,12/20)	ID ND ID/ND	AE RE CE	3 times a week, cycle ergometer 40min, RPE 15~17 50% of peak oxygen consumption, 3 sets of 6~ 8 reps at 80% of 5RM.	20~ 21 weeks	hemoglobin, hematocrit, albumin, CRP, TNF, IL-6, Kt/V, DPI, DEI, mRNA.	
Lee (2001) Korea	22(11/11)	ND	AE	3 times a week, walking/cycle /Stretching 45-60min, 40-60%HR.	12 weeks	VO ₂ max, BP, HR, Exe-duration.	

AE, aerobic; CE, combined exercise; RE, resistant exercise; ID, intradialytic; ND, non-dialysis; BP, blood pressure; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor- α ; GPx, glutathione peroxidase activity; GSH/GSSG, ratio between reduced and oxidized glutathione; Hb, hemoglobin; Ox-LDL, oxidized low-density lipoprotein; SOD, superoxide dismutase; HDL-C, low density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; TC, Total Cholesterol; TG, Triglyceride; DEI, dietary energy intake; DPI, dietary protein intake; STS-10, sit-to-stand-to-sit 10 test; STS-60, sit-to-stand-to-sit 60 test; TUG, timed up and go test; 6MWT, 6-min walk test; IPATH, intact parathyroid hormone; LVIDd, left ventricular internal diameter, diastole; IVSd, inter ventricular septum, diastole; LVPWd, left ventricular posterior wall, diastole; LVMI, left ventricular mass index.

Table 3. Characteristics of Selected Studies(continued).

Authors (year)	Participants total (exp/con)	Exercise intervention				Outcomes variable
		timing	type	prescription	duration	
Lee (2009) Korea	21 (12/9)	ID	CE	3 times a week, cycle 40min, resistant 15min, RPE 11–13.	24 weeks	BP, 6MWT, Handgrip.
Lee (2016)	33 (11,10,12,13)	ID	AE RE CE	3 times a week, cycle ergometer 40min, RPE 11~13 resistance exercise 30min.	12 weeks	Kt/V, BP, hematocrit, hemoglobin, Albumin, Ca, P, BUN, Cr, IPTH, TC, HDL, LDL, LVID, IVSd, LVPWd, LVMI.
Liao (2016) Taiwan.	40 (20/20)	ID	AE	3 times a week, cycle 30 min, RPE 12–15.	12 weeks	BP, hs–CRP, Creatinine, Albumin.
Mohseni (2013) Iran	50 (25/25)	ID	AE	3times a week, 15 min aerobic movement exercise (rotating wrist 40 rpm, 20 times flexion extension(wrist/elbw/ ankles), 40 rpm of rotating the ankles	8 weeks	Kt/V, Urea reduction ratio,
Ouzouni (2009) Greece	33 (19/14)	ID	CE	3 times a week, cycling 60~ 90 min, RPE 13~14, strength, flexibility.	40 weeks	BDI, BP, VO _{2PEAK} , HR _{MAX} , QOL, VE _{max} , METs.
Painter (2002) USA	24 (10/14)	ID	AE	3 times a week, 30 min ergometer cycling, RPE12–14, HRmax 70%.	20 weeks	Hematocrit, Hemoglobin, EPO dose, VO ₂ , HR, VE, RER, RPE, BP.
Parsons (2004) Canada	18 (9/9)	ID	AE	3 times a week, 3 bouts of 15 minute cycle ergometry exercise, maximum work load 40~50%.	8 weeks	maximal work– capacity, Kt/V, creatinine, BP, Urea, Potassium, QOL, hemoglobin.

AE, aerobic; RE, resistant exercise; CE, combined exercise; ID, intradialytic; ND, non-dialysis; HR, heart rate; BP, blood pressure; METs, metabolic equivalents; VE_{max}, maximum pulmonary ventilation; BDI, Beck Depression Inventory; PTH, parathyroid hormone; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; TC, total cholesterol. CRP, C-reactive protein; IS, interventricular septum; PW, posterior wall; LA, left atrium; CIMT, carotid intima media thickness; QOL, Quality of life.

Table 3. Characteristics of Selected Studies(continued).

Authors (year)	Participants total (exp/con)	Exercise intervention				duration	Outcomes variable
		timing	type	prescription			
Simo (2015) Spain	22 (11/11)	ID	CE	3 times a week, 45~50min, cycle ergometer, resistance band, medicine balls, elastic balls, ankle weights, dumb-bells, free weights.	12 weeks	grip strength, STS, muscle strength, 6MWT, BDI, QOL, Glucose, Creatinine, K, Ca,P, IPTH, Kt/V, Albumin, HDL, LDL, TC, Ferritin, Hemoglobin.	
Petraki (2008) Greece	43 (22/21)	ID	CE	3 times a week, 60 min cycling, strengthening & flexibility exercises 30min. RPE 13, elastic bands/ limb weights.	28 weeks	HR, BP, ET, VEmax, VO ₂ peak, METs, hemoglobin, Fe, Glucose, K, Na, Ca, P, HRpeak, HRres.	
Silva (2019) Brazil	30 (15/15)	ID	AE	3~4 times a week, HR 65~75%, 30 min cycle ergometer, HRmax 65~75%, RPE 13.	16 weeks	CRP, Kt/V, Ca, Albumin, urea, aldosterone, TC, Hemoglobin, PTH, P, creatinine, HDL, LDL, Potassium, LV, LVMI, PW, IS, CIMT, PWV.	
Thompson (2016) Canada	31 (8,7,8/8)	ID	AE RE CE	3 times a week RPE 13±1, 15 min cycling, resistance, cycling and resistance.	12 weeks	SPPB, 6MWT, STS 30, 1-RM, QOL.	
Tsuyuki (2003) Japan	29 (17/12)	ND	AE	3 times a week, HRmax 50~60%, 30 min ergometer cycling, walking, running	20 weeks	hematocrit, BP, HR hemoglobin, BUN, creatinine, CTR, DW, UFV, VE, VO ₂ , AT, VCO ₂ , RR, VT	

AE, aerobic; CE, combined exercise; RE, resistant exercise; ID, intradialytic; ND, non-dialysis; BP, blood pressure; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoproteins; IPTH: intact parathyroid hormone; TG, Triglyceride; STS-30, sit-to-stand-to-sit 30 test; 6MWT, 6-min walk test; SPPB, short physical performance battery; 1-RM, one repetition maximum; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; DW, dry weight; CTR, cardio thoracic ratio; UFV, ultra filtration volume; VE, minute ventilation; VO₂, oxygen uptake; VCO₂, carbon dioxide output; RR, respiratory rate; VT, tidal volume; AT, anaerobic threshold; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrial volume index; MPI, myocardial performance index; HR, heart rate.

Table 3. Characteristics of Selected Studies(continued).

Authors (year)	Participants total (exp/con)	Exercise intervention				duration	Outcomes variable
		timing	type	prescription			
van Vilsteren (2005) Netherlands	96 (53/43)	ID	CE	2-3 times per week, RPE 12-16 calisthenics, steps, flexibility, 20-30min cycling during dialysis, pre-dialysis strength training.	12 weeks	SBP, DBP, Cholesterol, Haematocrit, Kt/V Haemoglobin, QOL, Manual dexterity, Reaction time, Muscle strength, VO ₂ peak.	
Wilund (2010) USA	17 (8/9)	ID	AE	3 times a week, 45min ergometer cycling, RPE 12-14.	16 weeks	BP, Cholesterol, creatinine, CRP, BUN, Calcium, hematocrit, LVMI, IL-6, LAVI, MPI, Fetuin-A, potassium albumin, phosphate.	

AE, aerobic; CE, combined exercise; RE, resistant exercise; ID, intradialytic; ND, non-dialysis; BP, blood pressure; CRP, C-reactive protein; IL, interleukin; LDL-C, low density lipoprotein cholesterol; HDL, high-density lipoproteins; IPPTH, intact parathyroid hormone; TG, Triglyceride; STS-30, sit-to-stand-to-sit 30 test; 6MWT, 6-min walk test; SPPB, short physical performance battery; 1-RM, one repetition maximum; BUN, blood urea nitrogen; Cre, creatinine; DW, dry weight; CTR, cardio thoracic ratio; UFV, ultra filtration volume; VE, minute ventilation; VO₂, oxygen uptake; VCO₂, carbon dioxide output; RR, respiratory rate; VT, tidal volume; AT, anaerobic threshold; LVMI, left ventricular mass index; LAVI, left atrial volume index; MPI, myocardial performance index; HR, heart rate.

2. 메타분석(Direct meta-analysis) 결과

1) 선정문헌의 비뚤림 위험평가

본 연구는 혈액투석 환자에 대한 운동 프로그램의 효과를 알아보기 위해 체계적 문헌고찰을 수행하여 선정기준을 만족하는 26편의 연구 문헌이 선정되었다. 각 변수의 효과크기를 분석하기에 앞서 대상 논문의 비뚤림 위험평가는 Cochrane' Risk of bias 도구를 이용하여 분석하였다. 전체 문헌의 비뚤림 위험평가에서 대다수 문헌은 비교적 질적 수준이 양호한 것으로 나타났으나 소수의 문헌에서 비뚤림 위험이 발견되었다. 개별 문헌에 대한 비뚤림 위험평가는 <Figure 7>에서 자세히 확인할 수 있다.

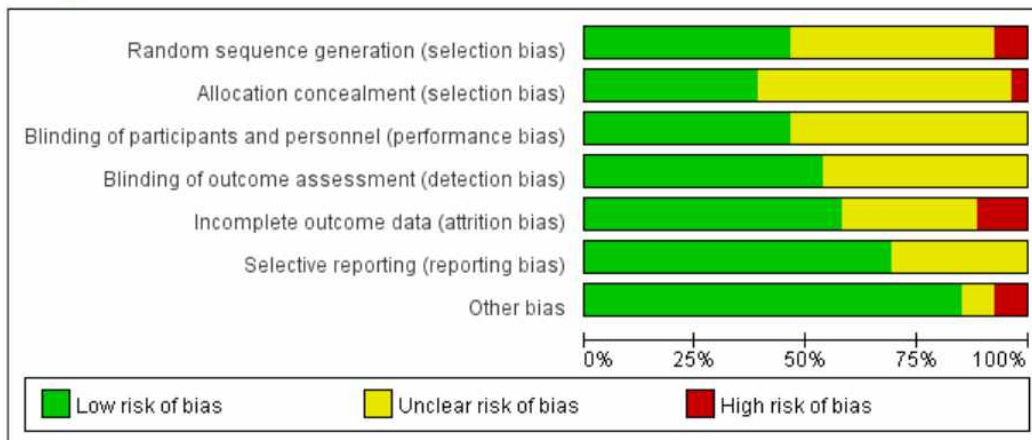


Figure 6. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Abreu 2017	?	?	?	+	-	+	?
Afshar 2010 a	?	?	+	+	?	?	-
Afshar 2010 b	?	?	+	+	?	?	-
Choi 2014	-	?	+	-	+	+	+
Deligiannis 1999 a	+	+	+	+	+	+	+
Deligiannis 1999 b	+	+	+	+	+	+	+
Depaul 2002	?	?	?	+	?	?	+
Dobsak 2012	?	?	+	+	?	+	+
Dong 2019	+	+	+	+	?	+	+
Frih 2017	+	+	+	+	?	+	+
Groussard 2015	?	?	?	?	-	?	+
Koh 2010 a	+	+	?	?	-	+	+
Koh 2010 b	+	+	?	?	-	+	+
Kopple 2007 a	+	?	?	?	-	+	+
Kopple 2007 b	+	?	?	?	-	+	+
Kopple 2007 c	+	?	?	?	-	+	+
Lee 2001	?	+	+	+	+	+	?
Lee 2009	?	+	+	+	+	+	+
Lee 2016 a	+	+	+	+	+	+	?
Lee 2016 b	+	+	+	+	+	+	?
Lee 2016 c	+	+	+	+	+	+	?
Liao 2016	+	?	+	?	+	+	+
Mohseni 2013	+	-	?	+	-	+	+
Ouzouni 2009	?	?	?	?	?	?	-
Painter 2002	?	?	?	?	?	?	+
Parsons 2004	?	?	?	?	+	?	+
Petraki 2008	?	?	?	?	-	?	?
Silva 2019	+	+	?	?	+	+	+
Simo 2015	-	+	+	+	+	+	+
Thompson 2016 a	+	+	?	?	+	+	+
Tompson 2016 b	+	+	?	?	+	+	+
Tompson 2016 c	+	+	?	?	+	+	+
Tsuyuki 2003	?	?	?	?	-	+	+
van vilsteren 2004	?	?	?	?	-	?	+
Wilund 2010	?	?	+	+	?	+	+

Figure 7. Risk of bias summary

2) 운동 프로그램의 전체 효과크기

본 연구에서는 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 알아보기 위해 직접비교(pairwise meta-analysis)를 수행하였다.

(1) 투석효율(Kt/V)

운동 프로그램을 시행하여 혈액투석 환자의 투석효율을 결과변수로 측정한 연구는 모두 19편으로 대상자 수는 실험군 293명, 대조군 281명이었다. 연구간 이질성은 높게($I^2=91\%$, $P<0.00001$) 나타나 랜덤효과모형으로 분석하였다. 투석효율에 대한 전체 효과크기는 0.03(95% CI=-0.09, 0.14)으로 유의한 효과는 나타나지 않았다($Z=0.45$, $P=0.65$).

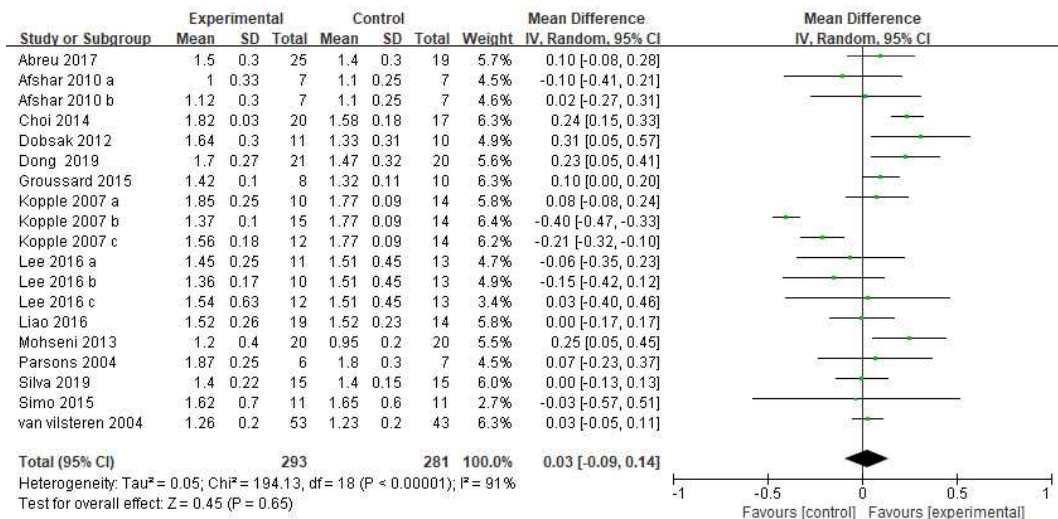


Figure 8. Forest plot of comparison: Kt/V.

(2) 수축기 혈압(Systolic blood pressure, SBP)

운동 프로그램을 시행하여 혈액투석 환자의 수축기 혈압을 결과변수로 측정
한 연구는 모두 18편으로 대상자 수는 실험군 292명, 대조군 271명이었다.
연구간 이질성은 높게 ($I^2=81\%$, $P<0.00001$) 나타나 랜덤효과모형으로 분석
하였다. 효과크기는 -6.78 (95% CI= -12.41 , -1.14)로 유의한 효과가 나타
났다 ($Z=2.36$, $P=0.02$).

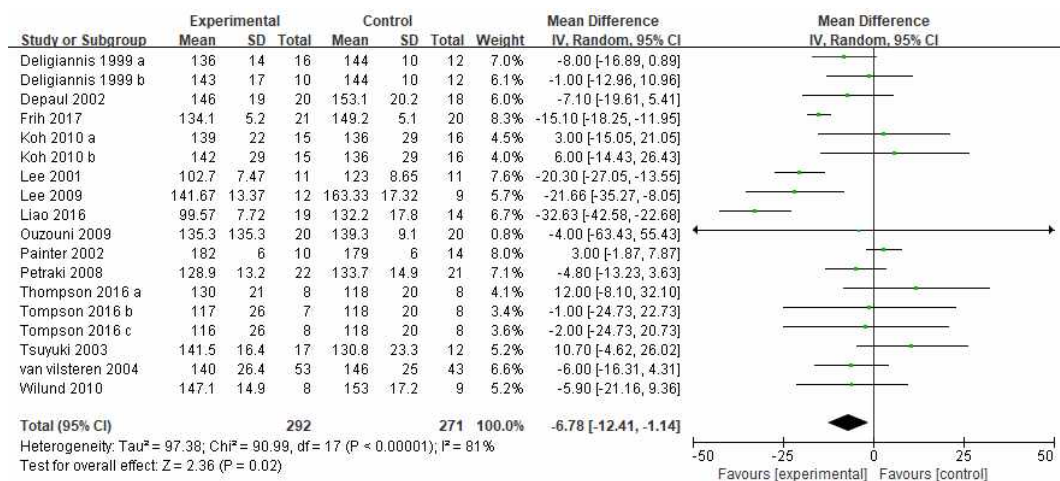


Figure 9. Forest plot of comparison: SBP.

(3) 이완기 혈압(Diastolic blood pressure, DBP)

운동 프로그램을 시행하여 혈액투석 환자의 이완기 혈압을 결과변수로 측정
한 연구는 모두 18편으로 대상자 수는 실험군 292명, 대조군 271명이었다.
연구간 이질성은 중간 정도($I^2=52\%$, $P=0.005$)로 나타나 랜덤효과모형으로
분석하였다. 효과크기는 -3.90 (95% CI= -6.32 , -1.47)으로 유의한 효과가
나타났다($Z=3.14$, $P=0.002$).

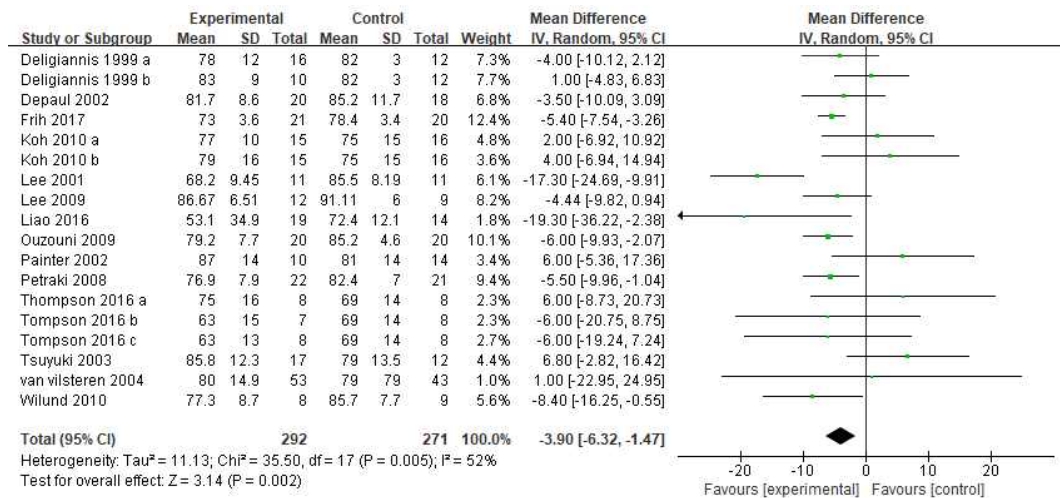


Figure 10. Forest plot of comparison: DBP.

3) 하위집단별 분석에 따른 효과크기

본 연구에서는 유의한 효과가 나타나지 않은 결과변수와 유의한 효과크기가 나타났더라도 이질성이 발생한 경우 동질성 확보를 위해 운동유형, 운동 기간, 운동시간에 따라 다시 분류하여 분석을 수행하였다.

(1) 운동 프로그램 유형에 따른 효과크기

운동 프로그램은 유산소 운동(aerobic exercise), 저항운동(resistant exercise), 복합 운동(combined exercise)이 적용되어 이에 따라 문헌을 분류하여 분석을 수행하였다.

① 투석효율(Kt/V)

유산소 운동 프로그램을 시행하여 투석효율(Kt/V)을 측정한 연구 문헌은 모두 9편으로 대상자는 실험군 107명, 대조군 110명, 효과크기는 0.08(95% CI=0.01, 0.15)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 낮았으며($I^2 = 24\%$, $P=0.23$) 유의한 효과가 나타났다($Z=2.13$, $P=0.03$). 저항운동 프로그램을 적용한 문헌은 5편이며 대상자는 실험군 78명, 대조군 73명, 효과크기는 -0.04 (95% CI= -0.35 , 0.26)로 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았고($I^2 = 94\%$, $P<0.0001$) 유의한 효과는 나타나지 않았다($Z=0.29$, $P=0.78$). 복합운동 프로그램을 적용한 문헌은 5편으로 대상자는 실험군 108명, 대조군 98명, 효과크기는 0.02(95% CI= -0.18 , 0.22)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았고($I^2 = 90\%$, $P<0.00001$) 유의한 효과는 나타나지 않았다($Z=0.18$, $P=0.85$). 저항운동에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않은 것을 확인하였다(Figure 11, 12). 따라서, 투석효율에는 유산소 운동이 효과적인 것으로 나타났다.

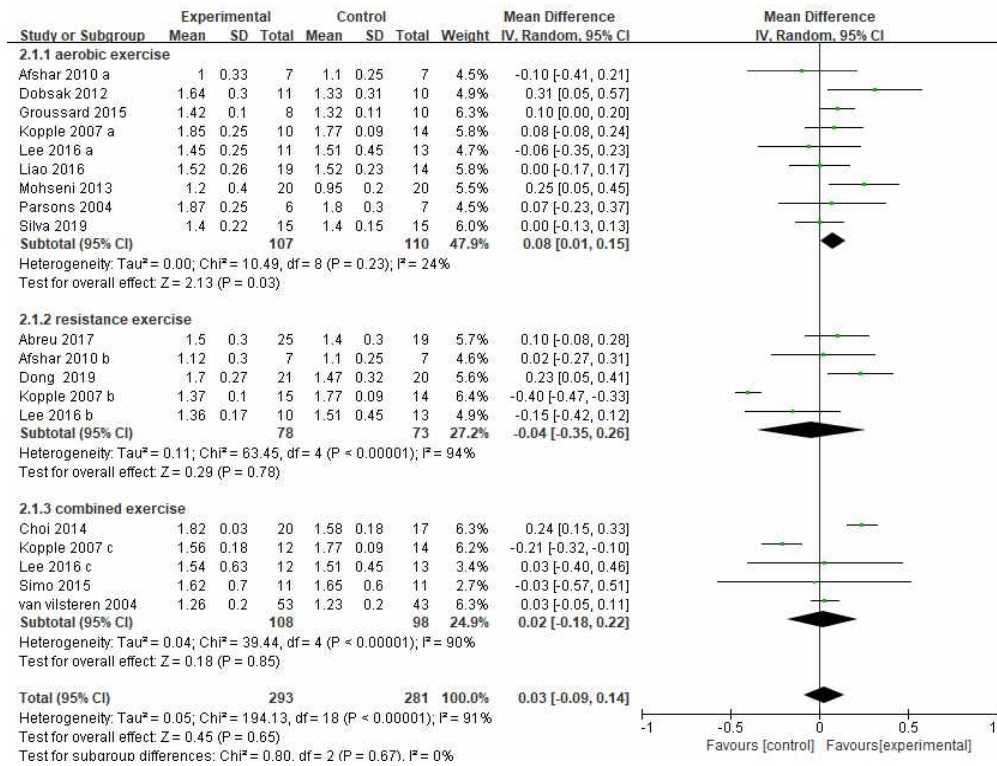


Figure 11. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, Kt/V.

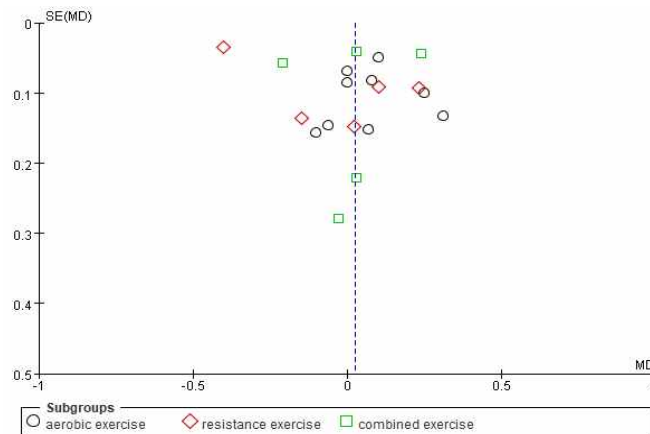


Figure 12. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, Kt/V.

② 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure, SBP)

유산소 운동 프로그램을 시행하여 수축기 혈압을 측정한 연구 문헌은 모두 9편으로 대상자는 실험군 113명, 대조군 112명, 효과크기는 -3.89 (95% CI $= -14.59, 6.81$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 높았으며 ($I^2 = 88\%$, $P < 0.0001$) 유의한 효과가 나타나지 않았다 ($Z = 0.71$, $P = 0.48$).

저항운동 프로그램을 적용한 문헌은 1편으로 비교 대상이 없어 결과분석에서 제외되었다.

복합운동 프로그램을 적용한 문헌은 8편, 대상자는 실험군 172명, 대조군 151명, 효과크기는 -10.31 (95% CI $= -14.95, -5.68$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 중간 정도로 나타났으며 ($I^2 = 40\%$, $P = 0.11$) 유의한 효과가 나타났다 ($Z = 4.36$, $P < 0.0001$). 유산소 운동에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다 (Figure 13, 14). 따라서, 수축기 혈압에는 복합운동 프로그램이 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

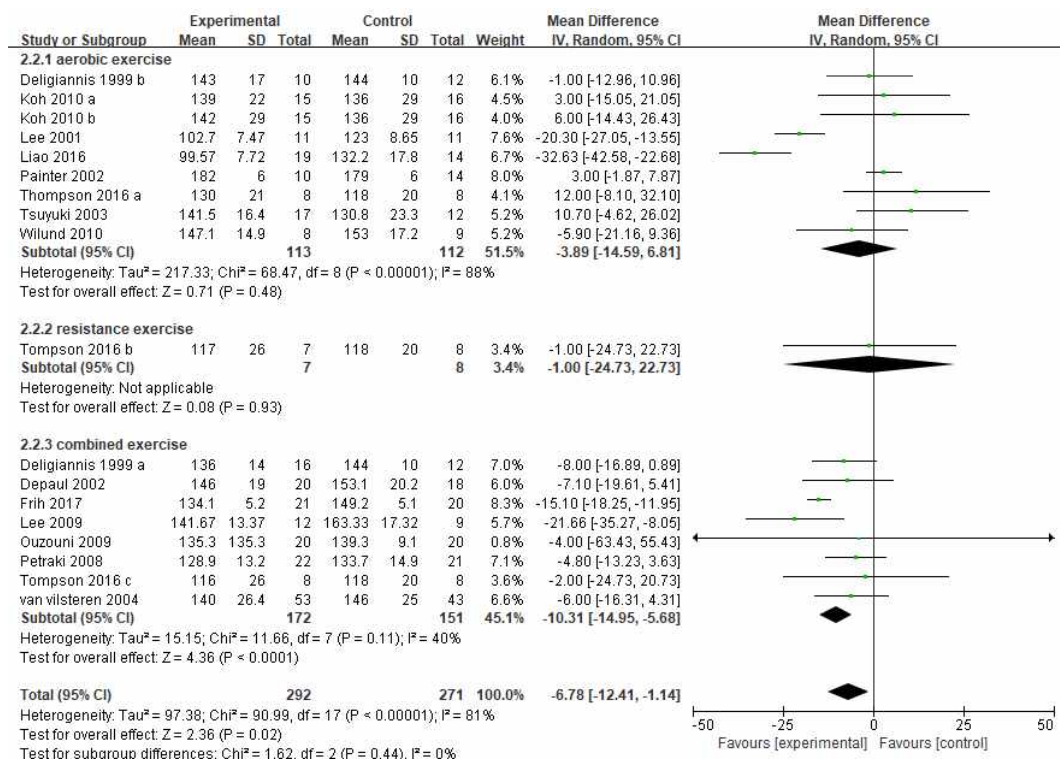


Figure 13. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, SBP.

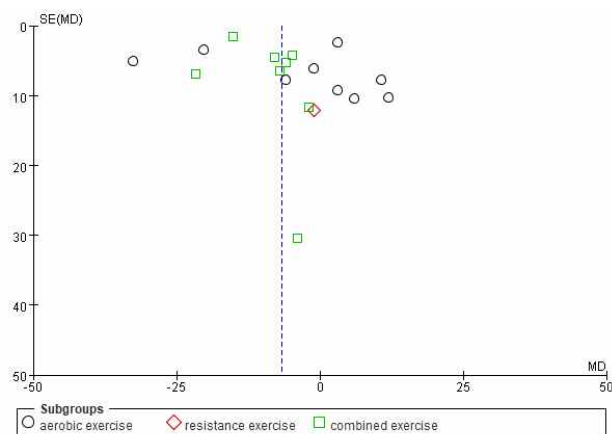


Figure 14. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, SBP.

③ 이완기 혈압(Diastolic blood pressure, DBP)

유산소 운동 프로그램을 시행하여 이완기 혈압을 측정한 연구 문헌은 모두 9편으로 대상자는 실험군 113명, 대조군 112명, 효과크기는 -2.01 (95% CI $= -8.34, 4.33$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 높게 ($I^2 = 75\%$, $P < 0.0001$) 나타났고 유의한 효과가 나타나지 않았다 ($Z = 0.62$, $P = 0.53$).

저항운동 프로그램을 적용한 문헌은 1편으로 비교 대상이 없어 결과분석에서 제외하였다.

복합운동 프로그램을 적용한 문헌은 8편이며 대상자는 실험군 172명, 대조군 151명, 효과크기는 -5.22 (95% CI $= -6.75, -3.68$)였다. 각 문헌 간의 이질성은 나타나지 않았으며 ($I^2 = 0\%$, $P = 1.00$) 유의한 효과가 나타났다 ($Z = 6.66$, $P < 0.00001$). 유산소 운동에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다 (Figure 15, 16). 따라서, 이완기 혈압 개선에 복합운동 프로그램이 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

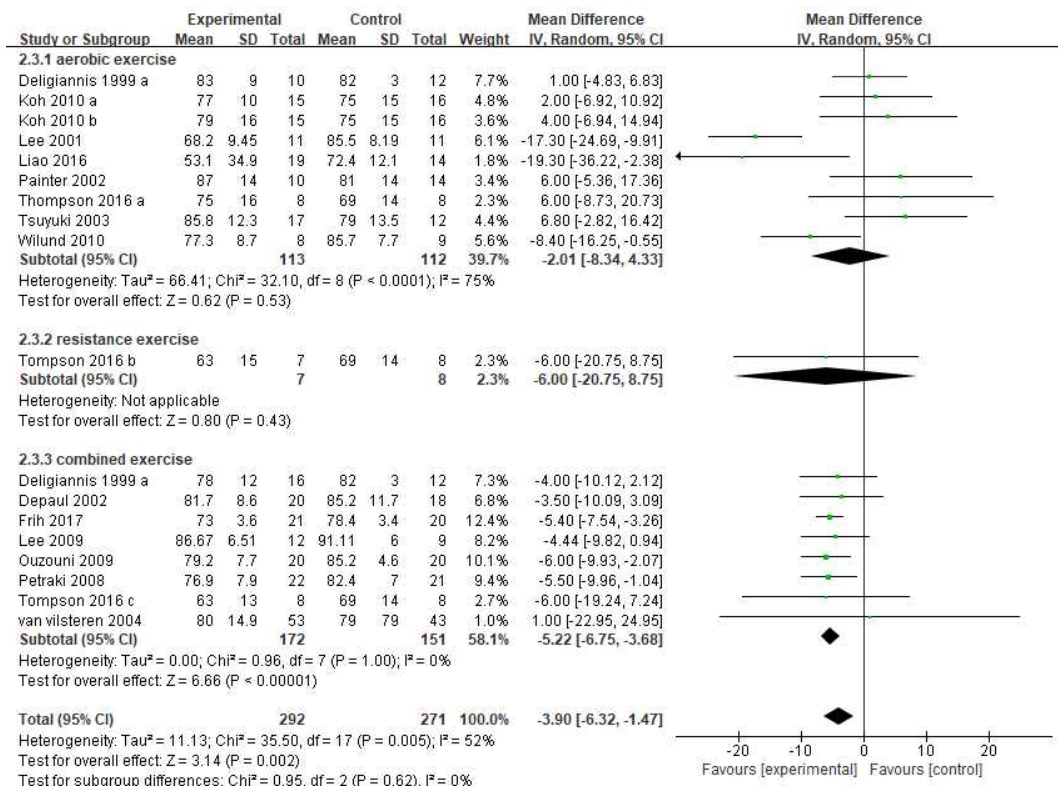


Figure 15. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, DBP.

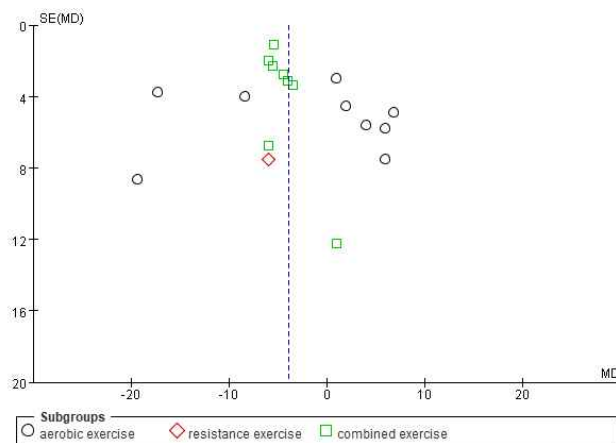


Figure 16. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise type, DBP.

(2) 운동 프로그램 기간에 따른 효과크기

운동 프로그램 기간은 3개월 이하, 3~6개월, 6월 이상으로 나누어 분석을 수행하였다.

① 투석효율(Kt/V)

운동 프로그램 기간을 3개월 이하로 시행하여 투석효율을 측정한 문헌은 5편으로 대상자는 실험군 60명, 대조군 58명, 효과크기는 0.15(95% CI=0.03, 0.27)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 중간 정도($I^2 = 43%$, $P=0.14$)로 유의한 효과가 나타났다($Z=2.37$, $P=0.02$).

운동 프로그램 기간을 3~6개월 이하로 시행하여 투석효율을 측정한 문헌은 14편으로 대상자는 실험군 195명, 대조군 196명, 효과크기는 0.02(95% CI = -0.12, 0.16)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았으며($I^2 = 91%$, $P < 0.0001$) 유의한 효과가 나타나지 않았다($Z=0.27$, $P=0.79$). 3~6개월의 운동 프로그램에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않은 것을 확인하였다(Figure 17, 18). 따라서, 운동 프로그램 기간에 따른 하위집단 분석에서 투석효율에는 3개월 이하의 운동 프로그램이 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

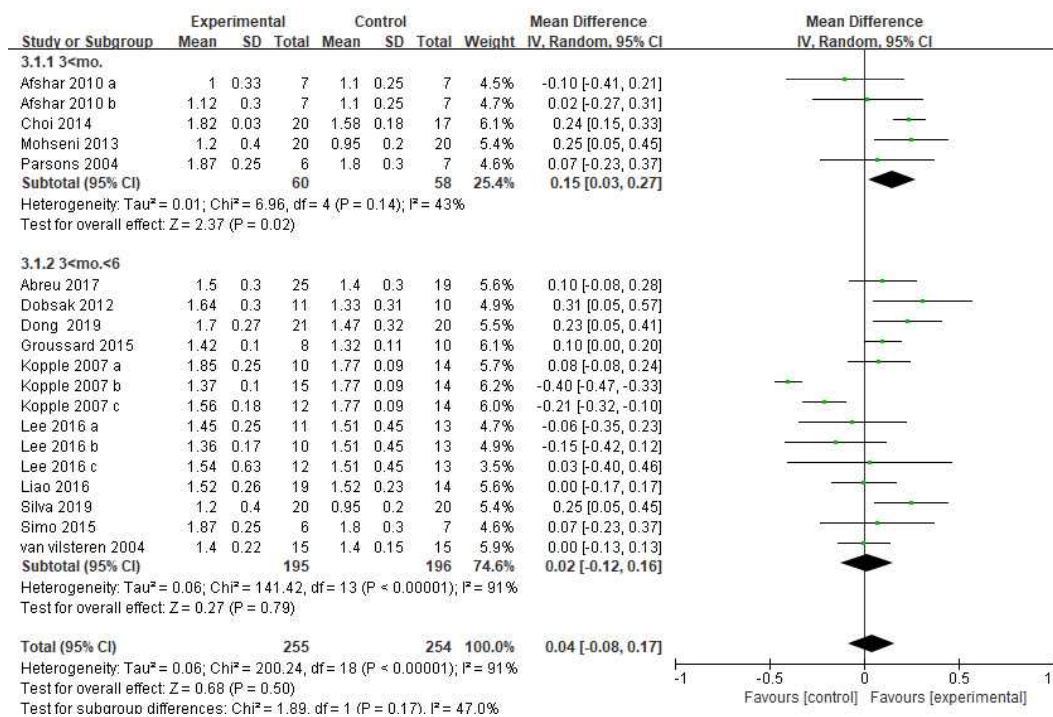


Figure 17. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, Kt/V.

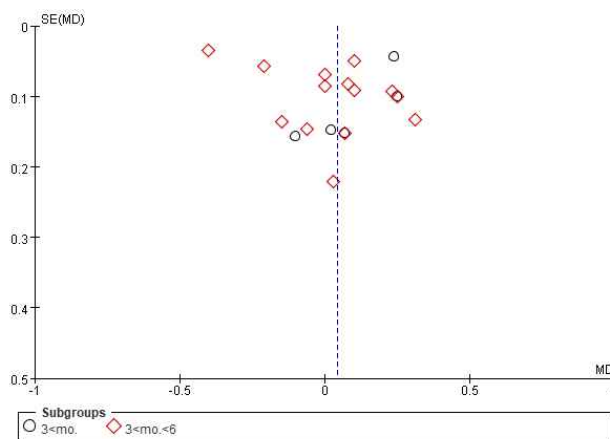


Figure 18. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, Kt/V.

② 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure, SBP)

운동 프로그램 기간을 3~6개월로 시행하여 수축기 혈압을 측정한 문헌은 12편으로 대상자는 실험군 194명, 대조군 174명, 효과크기는 -8.55 (95% CI = $-15.88, -1.23$)였다. 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았으며 ($I^2 = 87\%$, $P < 0.00001$) 유의한 효과가 나타났다 ($Z = 2.29$, $P = 0.02$).

운동 프로그램 기간을 6개월 이상으로 시행하여 수축기 혈압을 측정한 문헌은 6편으로 대상자는 실험군 98명, 대조군 97명, 효과크기는 -3.88 (95% CI = $-8.92, 1.15$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 나타나지 않았고 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.77$) 유의한 효과도 나타나지 않았다 ($Z = 1.51$, $P = 0.13$). 3~6개월의 운동 프로그램에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않은 것을 확인하였다 (Figure 19, 20). 따라서, 운동 프로그램 기간에 따른 하위집단 분석에서 수축기 혈압에는 3~6개월의 운동 프로그램이 유의한 효과가 있는 것으로 나타났다.

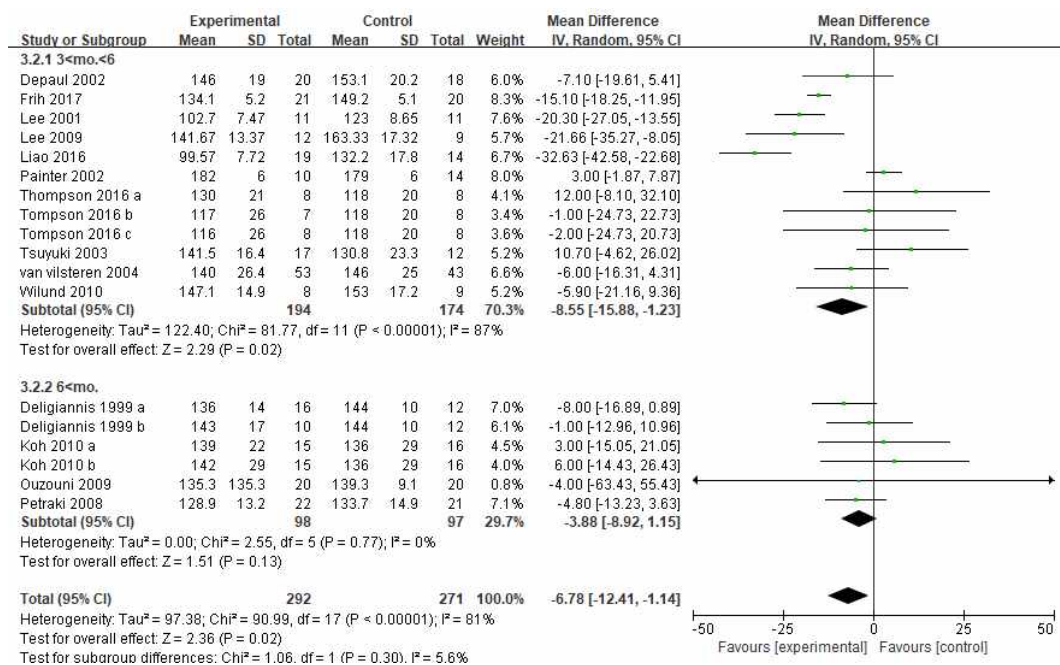


Figure 19. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, SBP.

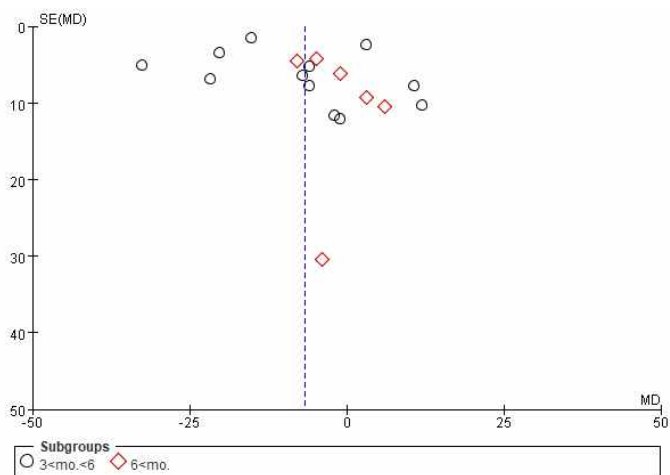


Figure 20. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, SBP.

③ 이완기 혈압(Diastolic blood pressure, DBP)

운동 프로그램 기간을 3~6개월로 시행하여 이완기 혈압을 측정한 문헌은 12편이고 대상자는 실험군 194명, 대조군 174명, 효과크기는 -4.76 (95% CI = $-8.48, -1.04$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 중간 정도이고 ($I^2 = 58\%$, $P = 0.006$) 유의한 효과가 나타났다 ($Z = 2.51$, $P = 0.01$).

운동 프로그램 기간을 6개월 이상으로 시행하여 이완기 혈압을 측정한 문헌은 6편으로 대상자는 실험군 98명, 대조군 97명, 효과크기는 -2.92 (95% CI = $-5.97, 0.14$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 중간 정도 ($I^2 = 37\%$, $P = 0.16$)이며 유의한 효과가 나타나지 않았다 ($Z = 1.87$, $P = 0.06$). 3~6개월의 운동 프로그램에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않은 것을 확인하였다 <Figure 21, 22>. 따라서, 이완기 혈압에는 3~6개월의 운동 프로그램이 효과적인 것으로 나타났다.

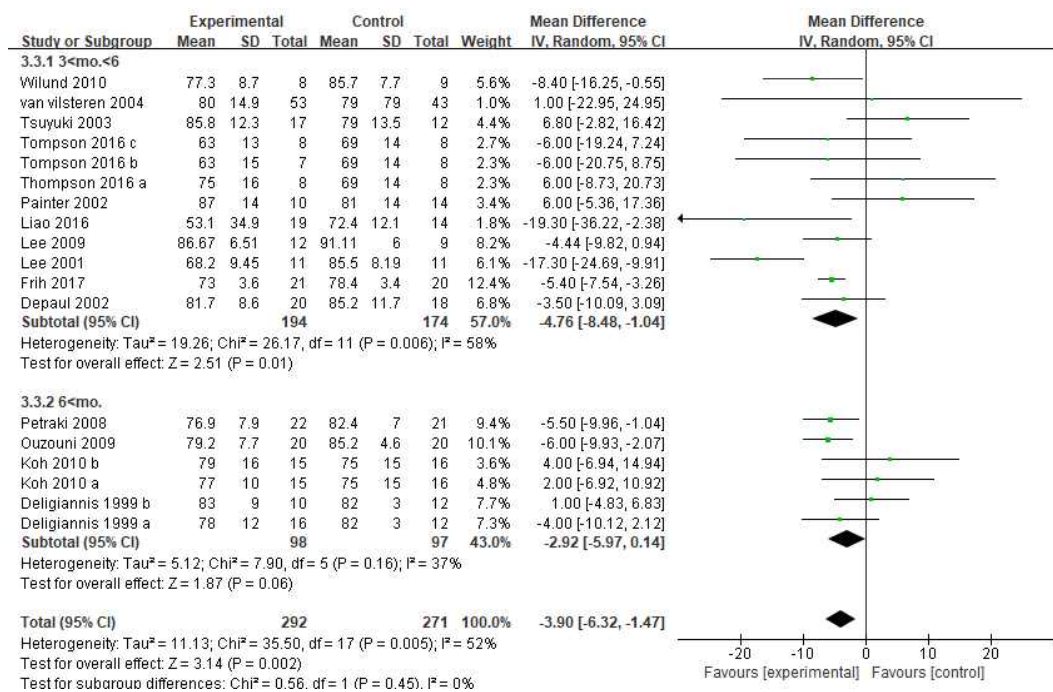


Figure 21. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, DBP.

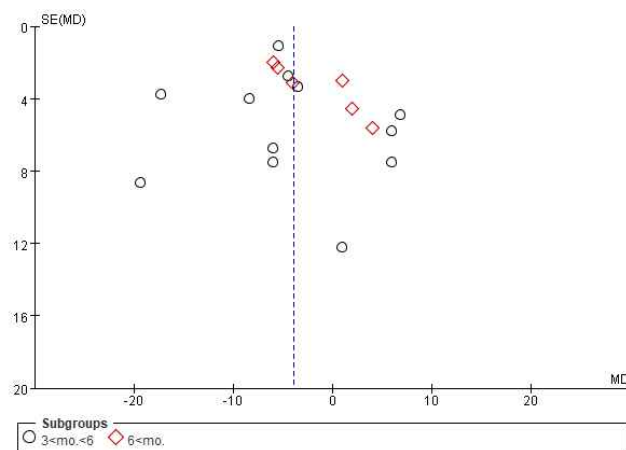


Figure 22. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise duration, DBP.

(3) 운동 프로그램 시간에 따른 효과크기

선정 문헌의 운동 프로그램 시간은 30분 이하, 30~60분, 60분 이상인 연구로 나누어 분석을 수행하였다.

① 투석효율(Kt/V)

운동 프로그램을 30분 이하로 시행하여 투석 효율(Kt/V)을 측정한 연구 문헌은 모두 10편으로 대상자는 실험군 148명, 대조군 136명, 효과크기는 0.05(95% CI=-0.14, 0.23)이었다. 문헌 간의 이질성은 여전히 높았으며($I^2 = 93%$, $P < 0.00001$) 유의한 효과가 나타나지 않았다($Z = 0.50$, $P = 0.62$).

운동 프로그램을 30~60분 실시한 연구 문헌은 9편으로 대상자는 실험군 145명, 대조군 145명, 효과크기는 0.01(95% CI=-0.12, 0.14)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았고($I^2 = 81%$, $P < 0.00001$) 유의한 효과는 나타나지 않았다($Z = 0.12$, $P = 0.90$). 30분 이하의 운동 프로그램에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다(Figure 23, 24). 따라서, 운동 프로그램 시간에 따른 하위집단 분석에서 투석효율에는 운동 프로그램의 효과가 나타나지 않았다.

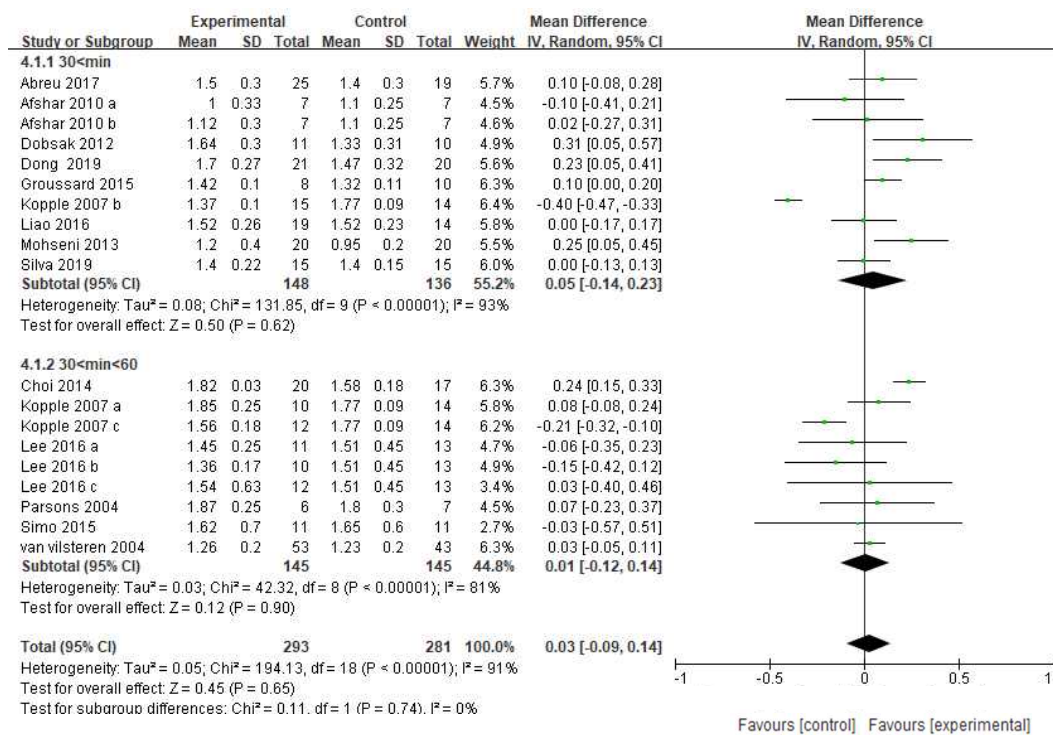


Figure 23. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, Kt/V.

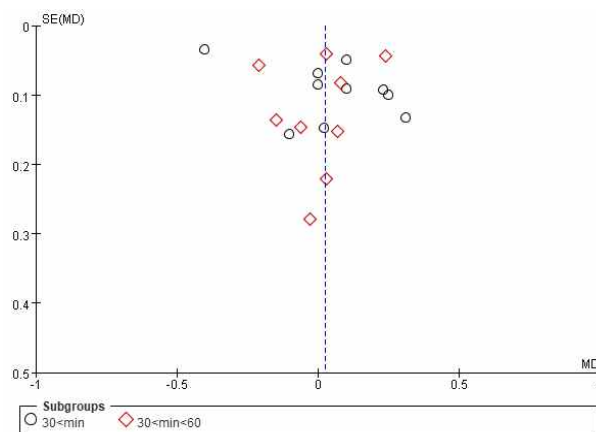


Figure 24. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, Kt/V.

② 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure, SBP)

운동 프로그램을 30분 이하로 시행하여 수축기 혈압을 측정한 연구 문헌은 모두 7편으로 대상자는 실험군 91명, 대조군 86명, 효과크기는 -3.07 (95% CI= $-15.28, 9.14$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 여전히 높았으며 ($I^2 = 87\%$, $P < 0.00001$) 유의한 효과가 나타나지 않았다 ($Z = 0.49$, $P = 0.62$).

운동 프로그램을 30~60분 시행하여 수축기 혈압을 측정한 연구 문헌은 11편으로 대상자는 실험군 201명, 대조군 185명, 효과크기는 -10.08 (95% CI= $-14.94, -5.22$)이었다. 문헌 간 중간 정도의 이질성이 나타났으며 ($I^2 = 56\%$, $P = 0.01$) 유의한 효과가 나타났다 ($Z = 4.07$, $P < 0.0001$). 30분 이하의 운동 프로그램에서 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다 <Figure 25, 26>. 따라서, 운동 프로그램 시간에 따른 하위집단 분석에서 수축기 혈압에는 30~60분의 운동 프로그램이 효과적인 것으로 나타났다.

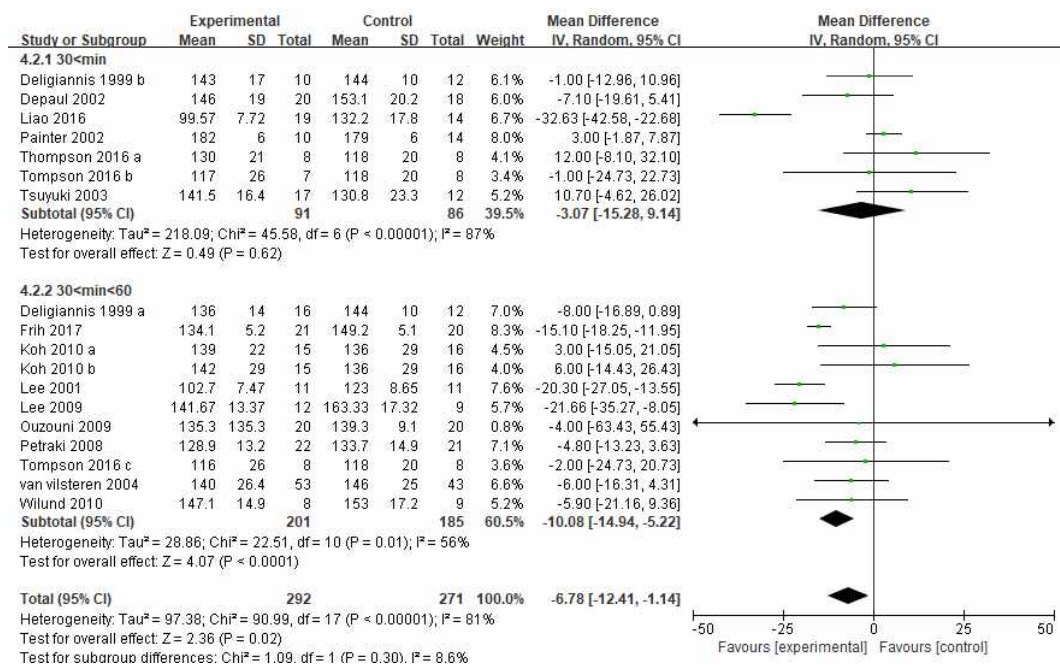


Figure 25. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, SBP.

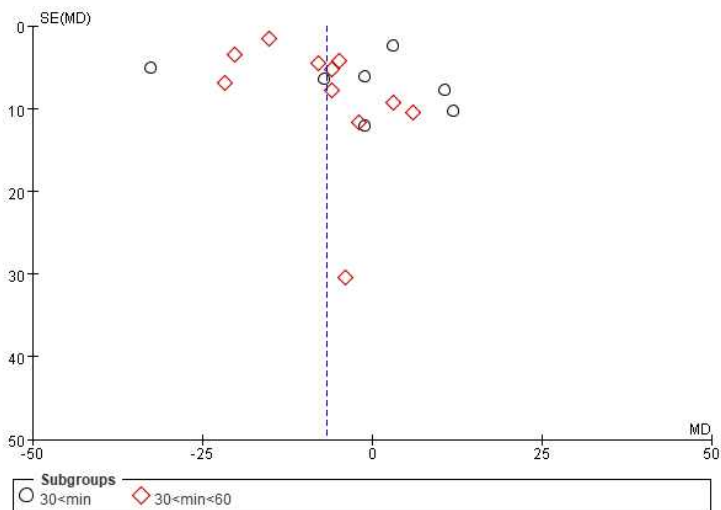


Figure 26. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, SBP.

③ 이완기 혈압(Diastolic blood pressure, DBP)

운동 프로그램을 30분 이하로 시행하여 이완기 혈압을 측정한 연구 문헌은 모두 7편으로 대상자는 실험군 91명, 대조군 86명, 효과크기는 -0.08 (95% CI= $-5.11, 4.94$)이었다. 각 문헌 간의 이질성은 중간 정도로 나타났으며 ($I^2 = 43\%$, $P=0.11$) 유의한 효과가 나타나지 않았다 ($Z=0.03$, $P=0.97$).

운동 프로그램을 30~60분 정도로 시행하여 이완기 혈압을 측정한 연구 문헌은 11편으로 대상자는 실험군 201명, 대조군 185명, 효과크기는 -5.52 (95% CI= $-7.87, -3.17$)이었다. 문헌 간 이질성은 중간 정도 ($I^2 = 40\%$, $P=0.08$)이고 유의한 효과가 나타났다 ($Z=4.61$, $P<0.00001$). 30분 이하와 30~60분의 운동 프로그램에서 각각 극단 값이 존재하였으나 민감도 분석을 통해 결과에는 영향을 미치지 않는 것을 확인하였다<Figure 27, 28>. 따라서, 운동 프로그램 시간에 따른 하위집단 분석에서 이완기 혈압에는 30~60분의 운동 프로그램이 효과적인 것으로 나타났다.

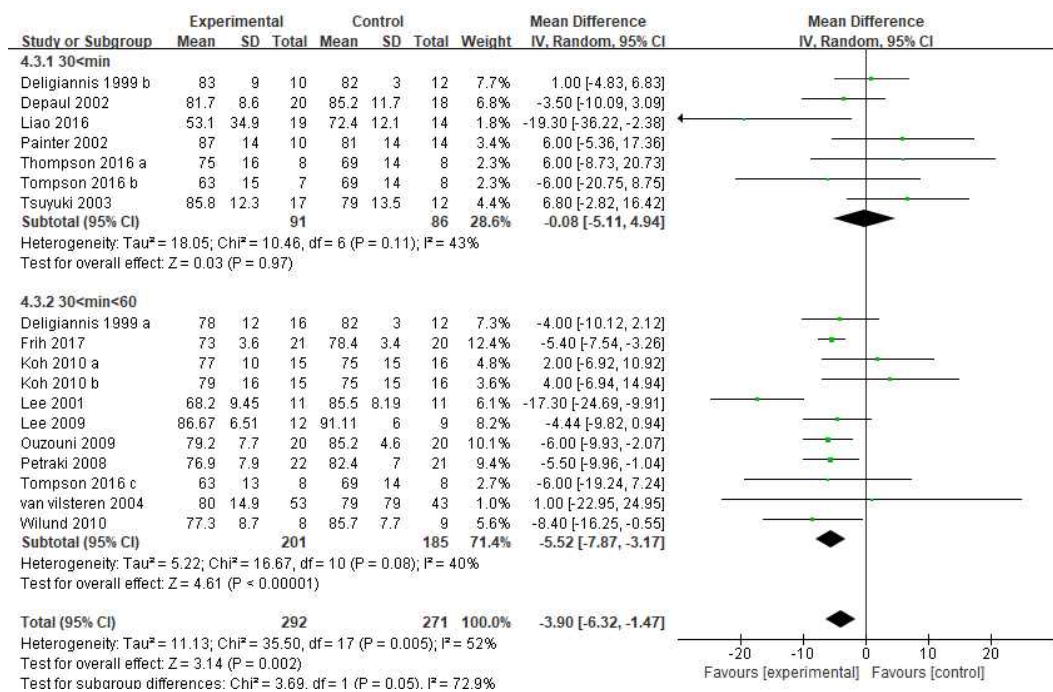


Figure 27. Forest plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, DBP.

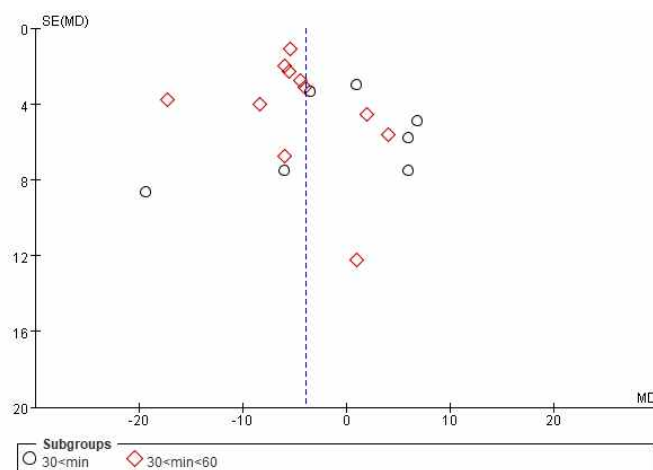


Figure 28. Funnel plot of comparison: subgroup analysis by exercise time, DBP.

3. 네트워크 메타분석(Network meta-analysis) 결과

1) 운동 프로그램의 전체 네트워크 효과크기

(1) 투석효율(Kt/V)

① 네트워크 데이터 요약

투석효율에 대한 전체 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 운동 프로그램을 통해 투석효율을 분석한 연구는 총 19편으로 유산소 운동 9편, 복합운동 5편, 저항운동 5편이고 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm 2편이었다. 연구간 비교는 유산소 운동(AE)과 복합운동(CE) 비교가 2편, 유산소 운동(AE)과 공통대조군(CON) 비교가 9편, 유산소 운동(AE)과 저항운동(RE) 비교가 3편, 복합운동(CE)과 공통대조군(CON) 비교가 5편, 복합운동(CE)과 저항운동(RE) 비교가 2편, 공통대조군과 저항운동 비교가 5편이었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
  AE  CE  CON  RE
  9   5  14   5

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  11   1   2

$`Studies per treatment comparison`
  t1  t2  nr
1  AE  CE  2
2  AE  CON 9
3  AE  RE  3
4  CE  CON 5
5  CE  RE  2
6  CON RE  5
```

Figure 29. Network summary(Kt/V).

② 네트워크 지형도(Network Plot)

투석효율에 대한 운동 프로그램 간 관계를 살펴보면 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기는 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE-CON), 복합운동과 공통대조군 비교(CE-CON), 저항운동과 공통대조군 비교(RE-CON), 유산소 운동과 저항운동 비교(AE-RE), 유산소 운동과 복합운동 비교(AE-CE), 복합운동과 저항운동 비교(CE-RE) 순으로 나타나 유산소 운동(AE)과 공통대조군(CON)의 비교가 표본 수, 데이터의 양 및 정밀성이 가장 높은 것으로 확인되었다.

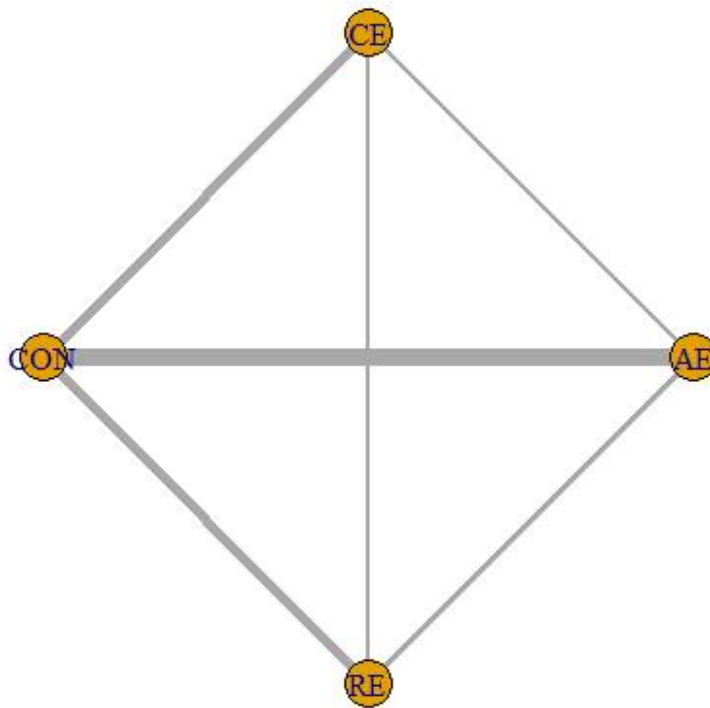


Figure 30. Network plot(Kt/V).

③ MCMC(Markov-Chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

투석효율에 대한 운동 프로그램의 네트워크 메타분석은 랜덤효과모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 20000회, 간격은 1을 설정하여 추출한 결과, 유산소 운동과 공통대조군(AE. CON)의 MCMC 오차가 0.0002542로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:25000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 20000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

           Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.AE.CE  -0.05226  0.1133 0.0004005    0.0007624
d.AE.CON  -0.10104  0.0719 0.0002542    0.0005072
d.AE.RE   -0.14534  0.1069 0.0003780    0.0007031
sd.d      0.18312  0.0450 0.0001591    0.0003506

2. Quantiles for each variable:

           2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.AE.CE  -0.2771 -0.1252 -0.05238  0.02086  0.17164
d.AE.CON  -0.2436 -0.1474 -0.10093 -0.05473  0.04221
d.AE.RE   -0.3519 -0.2158 -0.14727 -0.07710  0.06996
sd.d      0.1141  0.1515  0.17685  0.20748  0.28902

-- Model fit (residual deviance):

           Dbar      pD      DIC
16.85752  14.19403  31.05155

19 data points, ratio 0.8872, I^2 = 0%
    
```

Figure 31. Summary of MCMC simulation(Kt/V).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

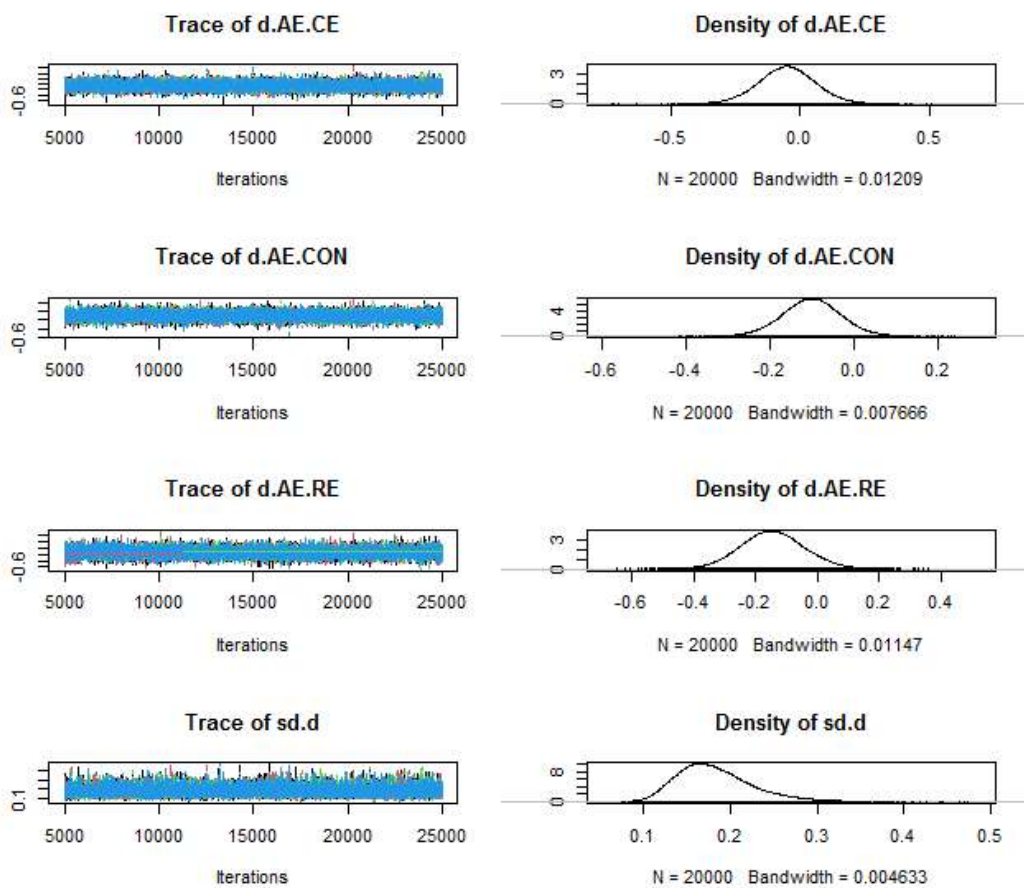


Figure 32. Trace & density Plot(Kt/V).

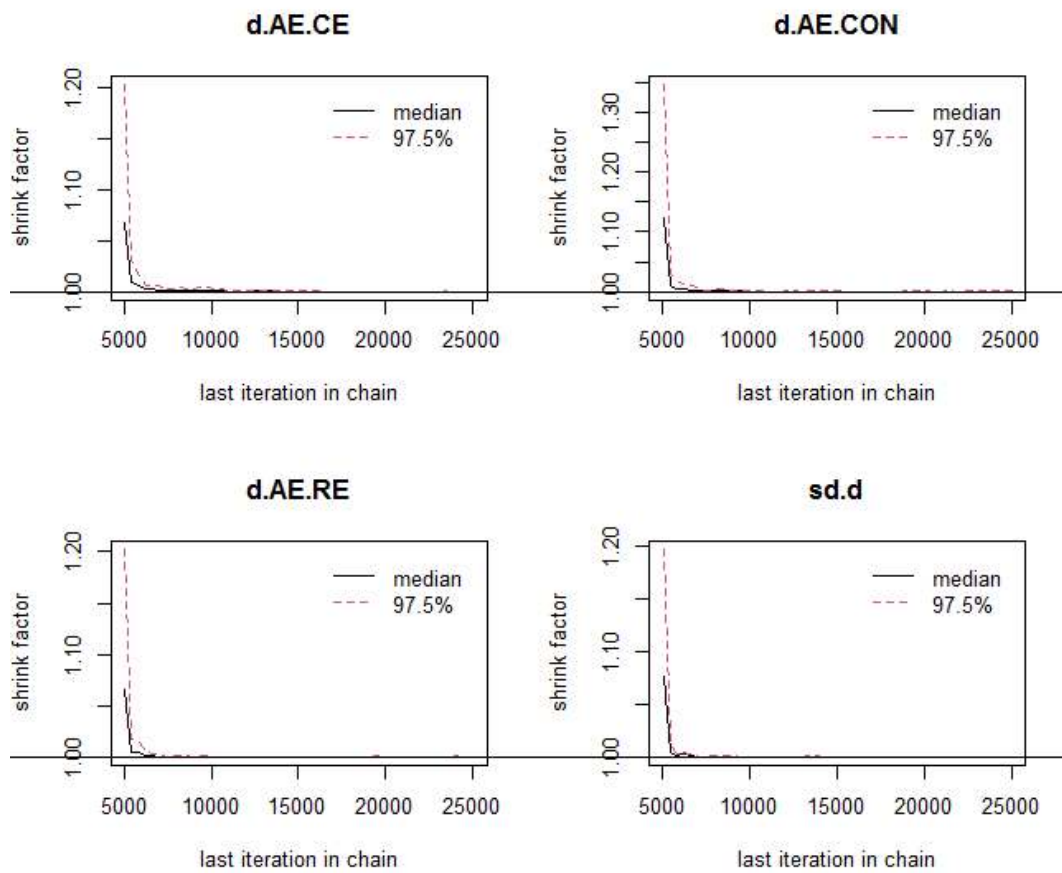


Figure 33. Gelman–Rubin plot (Kt/V).

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, 각 프로그램 간 P값이 복합운동과 유산소 운동의 비교(CE vs AE)는 0.3696, 저항운동과 유산소 비교(RE vs AE)는 0.1342, 저항운동과 복합운동 비교(RE vs CE)는 0.209525로 나타났다. 따라서, 프로그램 비교 간 유의차가 발생하지 않아 일관성은 지지 되었다.

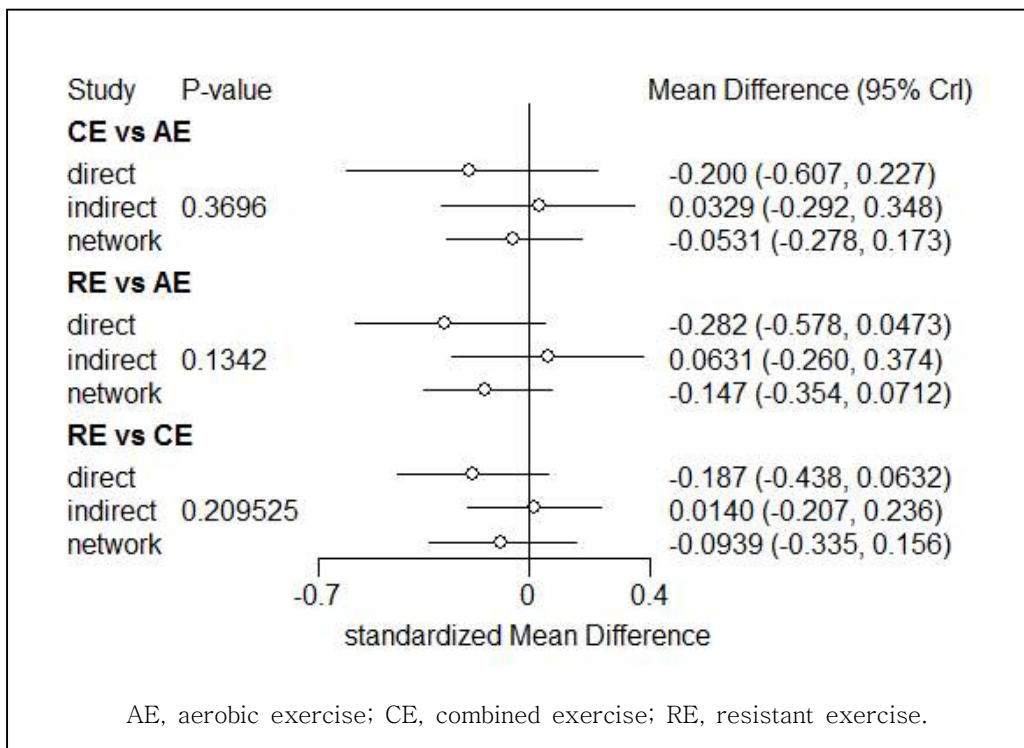


Figure 34. Forest plot of consistency model(Kt/V).

⑥ 숲 그림(Network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위한 Forest plot에서는 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 유산소 운동(AE), 복합운동(CE), 저항운동(RE) 순으로 나타나 투석효율에는 유산소 운동(AE)이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

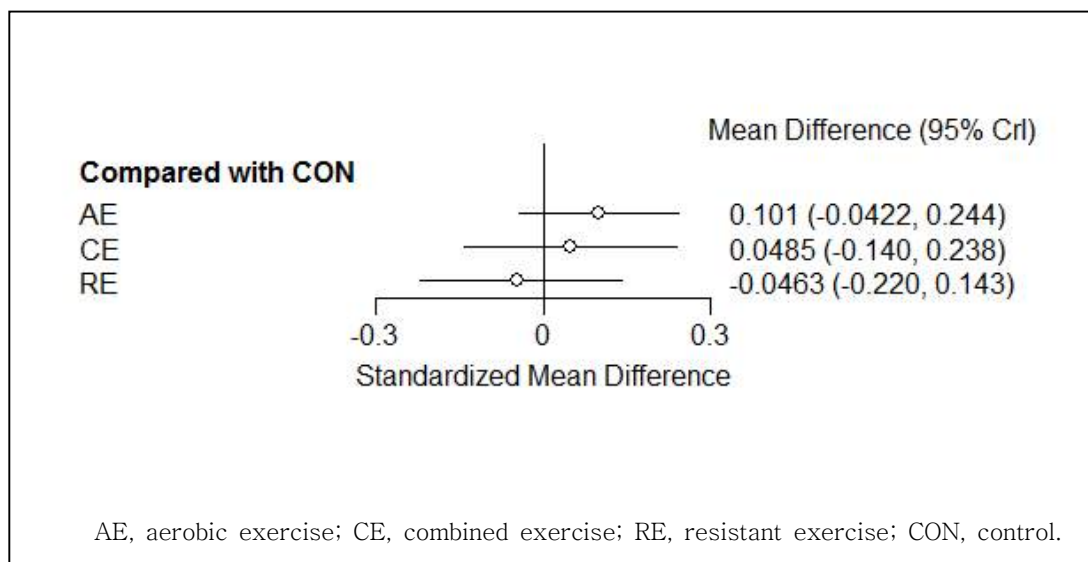


Figure 35. Forest plot of compare with control(Kt/V).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability 통해 확인한 결과, 유산소 운동(AE)은 63%, 복합운동(CE)은 29%, 저항운동(RE)은 4.8% 순으로 나타났다. 따라서 유산소 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = 1				
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
AE	0.6372625	0.272200	0.0692875	0.0212500
CE	0.2910125	0.363775	0.2015750	0.1436375
CON	0.0232625	0.238300	0.5231875	0.2152500
RE	0.0484625	0.125725	0.2059500	0.6198625

Figure 30. Rank probability of exercise program(Kt/V).

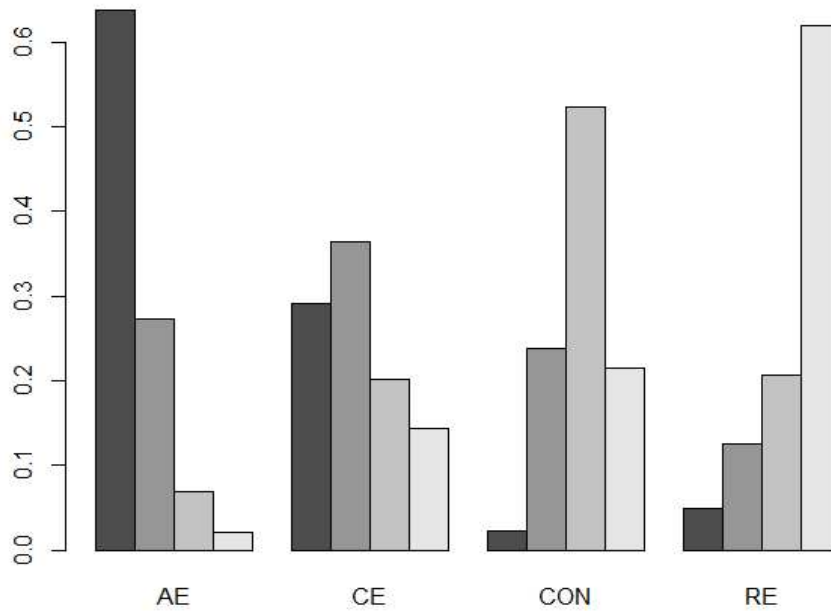


Figure 36. Rank plot of exercise program(Kt/V).

(2) 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure)

① 네트워크 데이터 요약

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램의 전체 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 수축기 혈압을 분석한 연구는 총 18 편으로 이 중 유산소 운동 9편, 복합운동 7편, 저항운동 2편이고 연구 내 2-arm 13편, 3-arm 1편, 4-arm 1편이었다. 연구간 비교는 유산소 운동 (AE)과 복합운동의 비교(CE)가 1편, 유산소 운동(AE)과 공통대조군 비교 (CON)가 9편, 유산소 운동(AE)과 저항운동(RE) 비교가 2편, 복합운동(CE) 과 공통대조군 비교(CON)가 7편, 복합운동(CE)과 저항운동(RE) 비교가 1 편, 공통대조군(CON)과 저항운동(RE) 비교가 2편이었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`studies per treatment`
  AE  CE  CON  RE
   9   7  15   2

$`Number of n-arm studies`
 2-arm 3-arm 4-arm
   13    1    1

$`studies per treatment comparison`
  t1  t2  nr
 1  AE  CE  1
 2  AE  CON 9
 3  AE  RE  2
 4  CE  CON 7
 5  CE  RE  1
 6  CON RE  2
```

Figure 37. Network summary(SBP).

② 네트워크 지형도(Network Plot)

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE-CON), 복합운동과 공통대조군 비교(CE-CON), 유산소 운동과 저항운동 비교(AE-RE), 공통대조군과 저항운동 비교(CON-RE), 복합운동과 저항운동 비교(CE-RE) 순으로 나타나 유산소 운동(AE)과 공통대조군(CON) 비교가 표본 수, 데이터의 양 및 정밀성이 가장 높은 것으로 확인되었다.

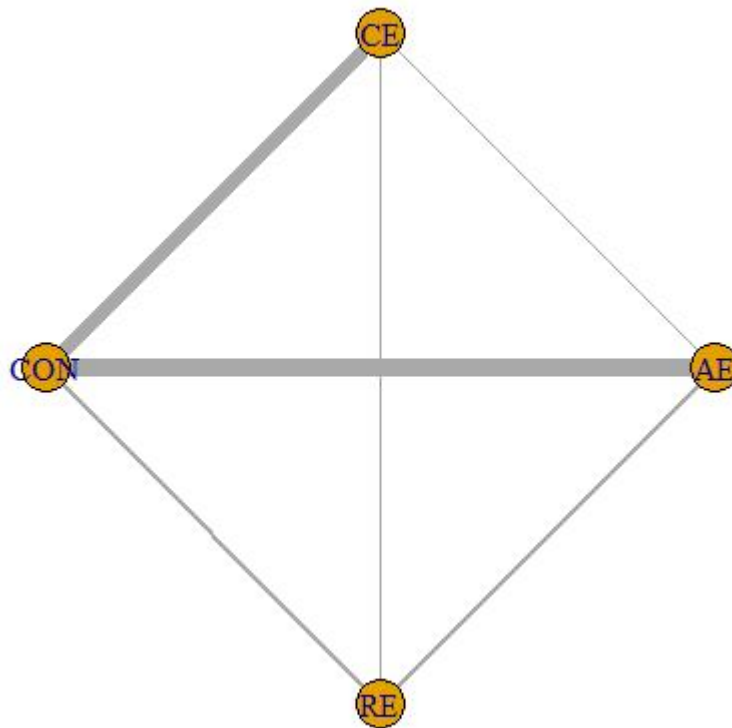


Figure 38. Network plot(SBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램의 네트워크 메타분석은 랜덤효과모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과, 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE. CON)의 MCMC 오차가 0.013으로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

      Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.AE.CE  -4.721  7.008 0.020231      0.03996
d.AE.CON   5.431  4.638 0.013389      0.02614
d.AE.RE   3.127 10.287 0.029695      0.05316
sd.d      11.795  3.148 0.009088      0.02121

2. Quantiles for each variable:

      2.5%    25%    50%    75%    97.5%
d.AE.CE -18.914 -9.154 -4.611 -0.1709  8.914
d.AE.CON  -4.012  2.509  5.542  8.4535 14.364
d.AE.RE -17.601 -3.499  3.283  9.9606 22.949
sd.d      6.908  9.581 11.360 13.5169 19.136

-- Model fit (residual deviance):

      Dbar      pD      DIC
16.53985 13.58062 30.12047

18 data points, ratio 0.9189, I^2 = 0%
    
```

Figure 39. Summary of MCMC simulation(SBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서도 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

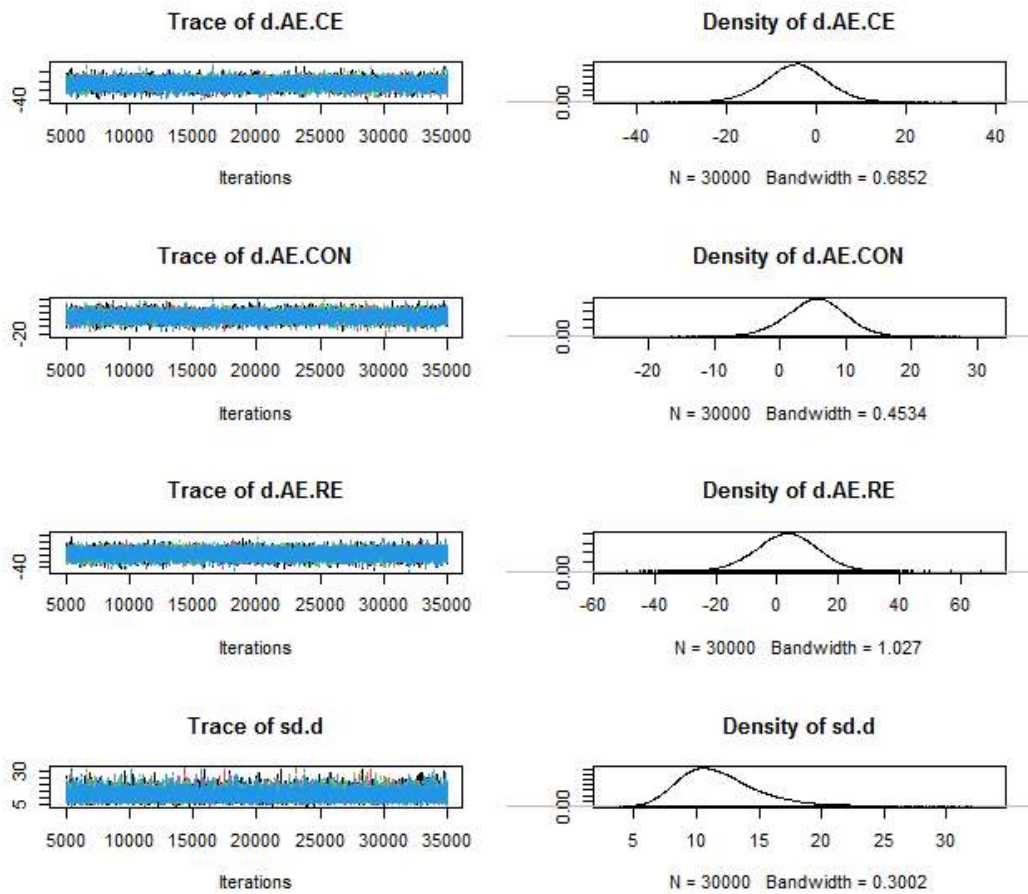


Figure 40. Trace & density plot(SBP).

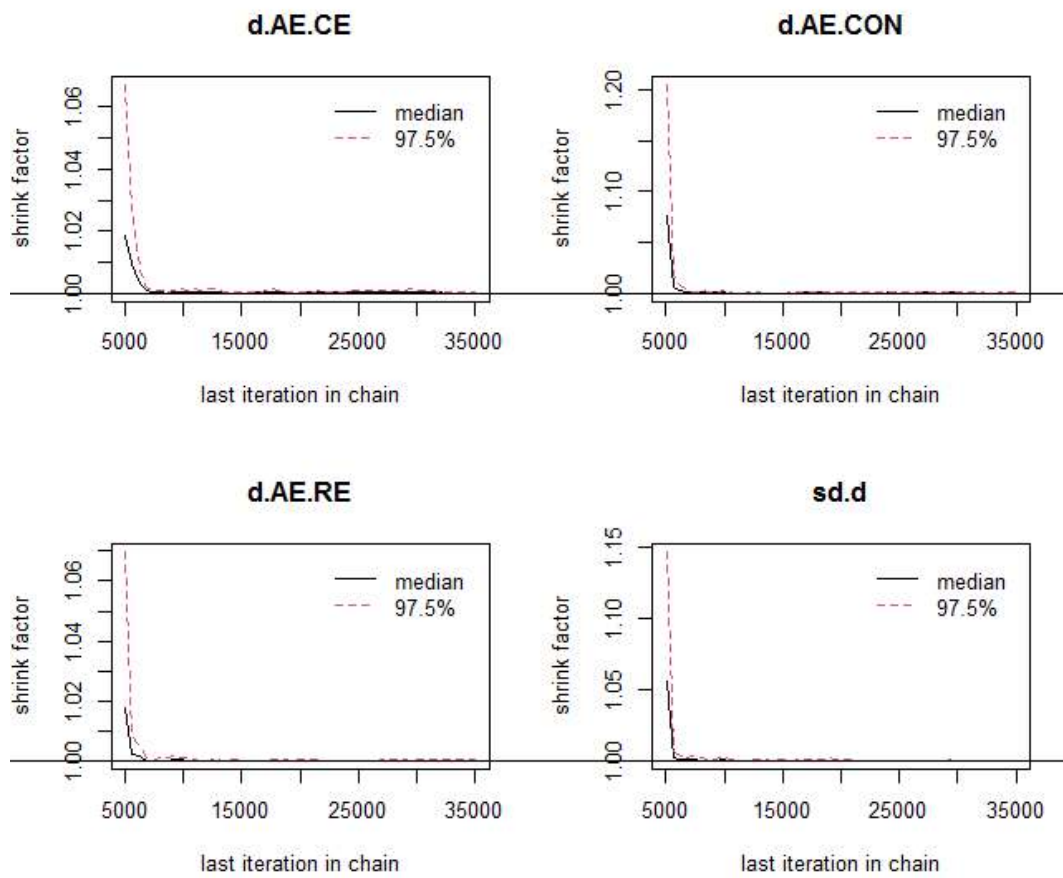


Figure 41. Gelman–Rubin plot (SBP)

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, 복합운동과 유산소 운동 비교(CE vs AE)에서는 P값이 0.7073으로 비교 간 유의차가 발생하지 않아 일관성이 지지 되었고 저항운동과 복합운동 비교(RE vs CE)에서도 P값이 0.74455로 비교 간 유의차가 발생하지 않아 일관성이 지지 되었다.

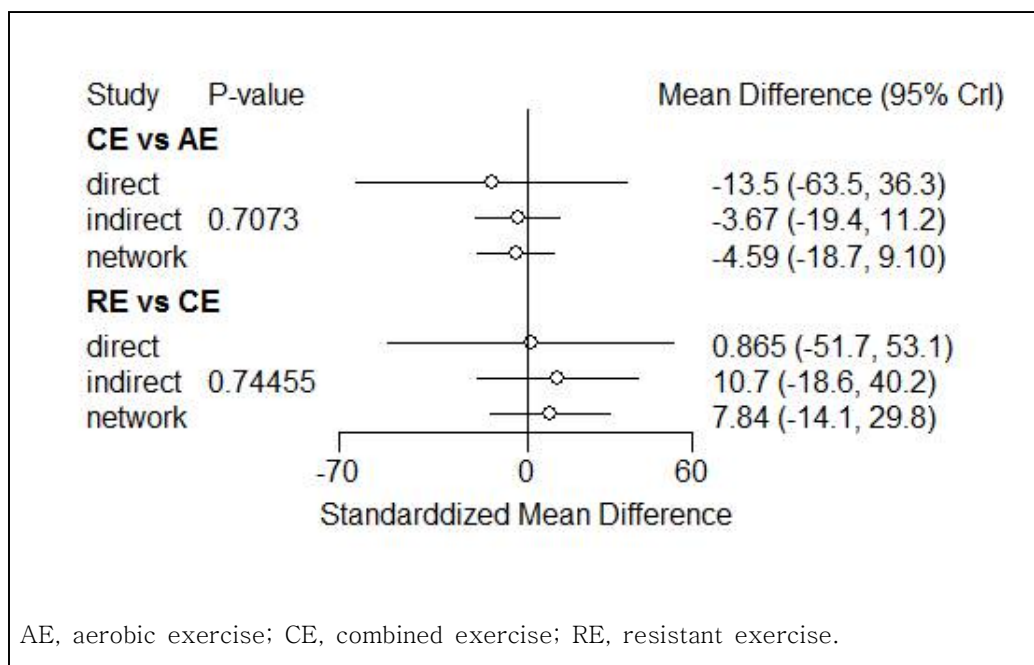


Figure 42. Forest plot of consistency model(SBP).

⑥ 숲 그림(network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위한 Forest plot 비교에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 복합운동(CE), 유산소 운동(AE), 저항운동(RE) 순으로 나타나 수축기 혈압에는 복합운동(CE)이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

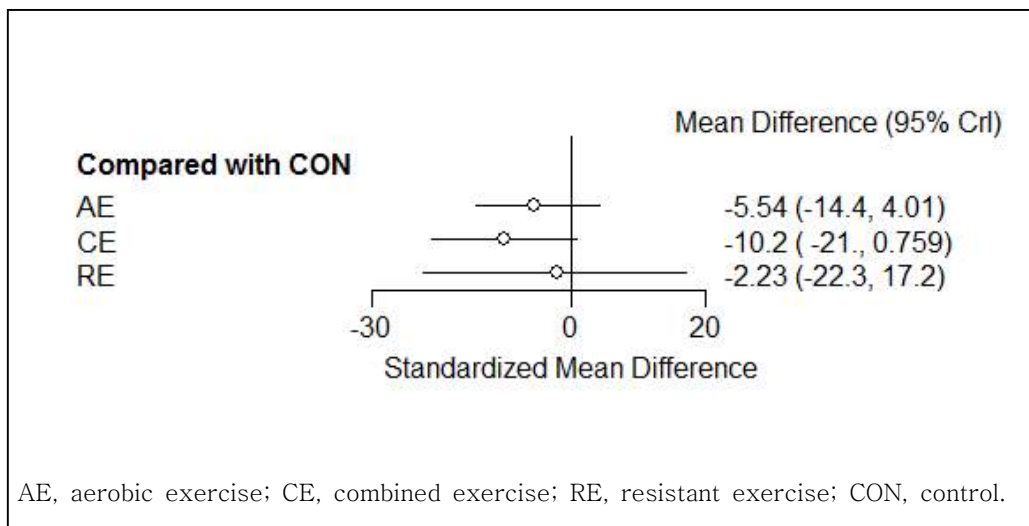


Figure 43. Forest plot of compare with control(SBP)

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability 통해 확인한 결과, 복합운동(CE)은 62%, 저항운동(RE)은 19%, 유산소 운동(AE)은 17% 순으로 나타나 복합운동 프로그램이 혈액투석 환자의 수축기 혈압에 가장 효과적인 것으로 확인되었다.

Rank probability; preferred direction = -1				
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
AE	0.173833333	0.4720583	0.28887500	0.06523333
CE	0.626916667	0.2575333	0.09665833	0.01889167
CON	0.003716667	0.0708500	0.40357500	0.52185833
RE	0.195533333	0.1995583	0.21089167	0.39401667

Figure 44. Rank probability of exercise program(SBP).

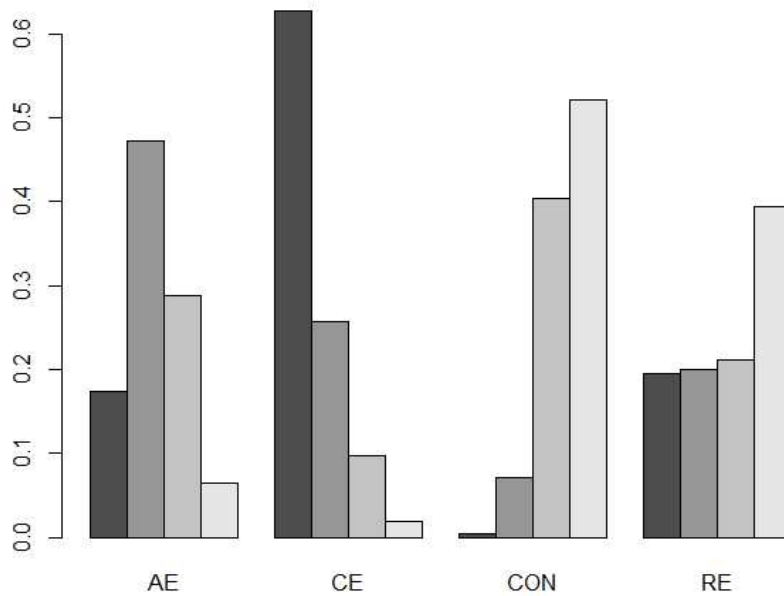


Figure 45. Rank plot of exercise program(SBP).

(3) 이완기 혈압(Diastolic Blood Pressure)

① 네트워크 데이터 요약

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램의 전체적인 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 이완기 혈압을 분석한 연구는 총 18 편으로 유산소 운동은 9편, 복합운동 7편, 저항운동 2편이며 연구 내 2-arm 13편, 3-arm 1편, 4-arm 1편이었다. 연구간 비교는 유산소 운동(AE)과 복합운동의 비교(CE)가 1편, 유산소 운동(AE)과 공통대조군 비교(CON)가 9 편, 유산소 운동(AE)과 저항운동(RE) 비교가 2편, 복합운동(CE)과 공통대조군 비교(CON)가 7편, 복합운동(CE)과 저항운동(RE) 비교가 1편, 공통대조군(CON)과 저항운동(RE) 비교가 2편이었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
  AE  CE  CON  RE
  9   7  15   2

$`Number of n-arm studies`
  2-arm 3-arm 4-arm
   13    1    1

$`Studies per treatment comparison`
  t1  t2  nr
  1  AE  CE  1
  2  AE  CON 9
  3  AE  RE  2
  4  CE  CON 7
  5  CE  RE  1
  6  CON RE  2
```

Figure 46. Network summary (DBP).

② 네트워크 지형도(Network Plot)

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE-CON), 복합운동과 공통대조군 비교(CE-CON), 유산소 운동과 저항운동 비교(AE-RE), 공통대조군과 저항운동 비교(CON-RE), 복합운동과 저항운동 비교(CE-RE), 유산소 운동과 복합운동 비교(AE-CE) 순으로 나타나 유산소 운동(AE)과 공통대조군(CON) 비교가 표본 수, 데이터의 양 및 정밀성이 가장 높은 것으로 확인되었다.

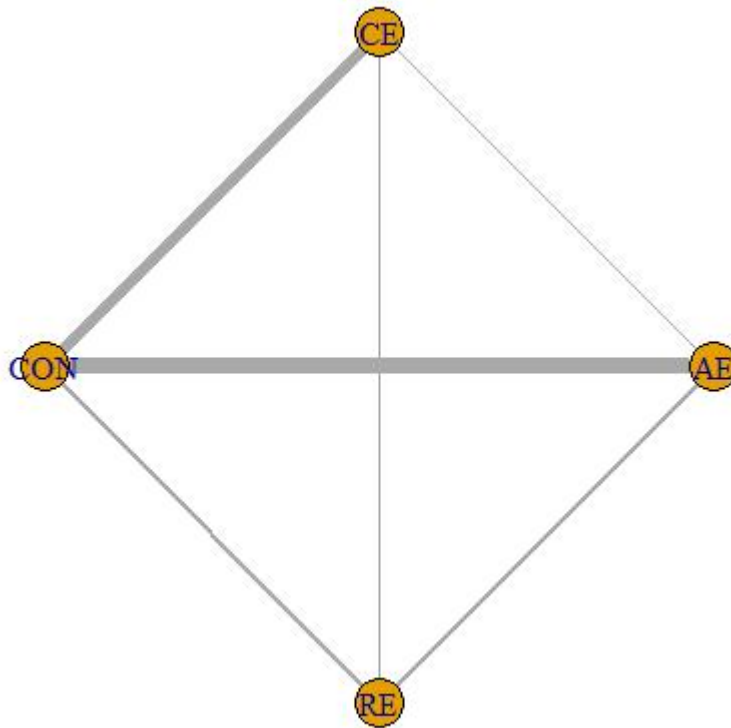


Figure 47. Network plot(DBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램의 네트워크 메타분석은 랜덤효과모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과 AE. CON의 MCMC 오차가 0.006201로 가장 정밀하게 나타났다.

```
Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

      Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.AE.CE -1.467 2.976 0.008592      0.02359
d.AE.CON  3.565 2.148 0.006201      0.01875
d.AE.RE  5.807 4.613 0.013316      0.03534
sd.d      4.039 2.172 0.006271      0.03919

2. Quantiles for each variable:

      2.5%    25%    50%    75%    97.5%
d.AE.CE -7.5077 -3.263 -1.458 0.3679 4.481
d.AE.CON -0.8066 2.239 3.584 4.9486 7.721
d.AE.RE -3.3238 2.868 5.794 8.7150 15.033
sd.d      0.3301 2.503 3.927 5.3890 8.758

-- Model fit (residual deviance):

      Dbar      pD      DIC
21.87376 10.83466 32.70842

18 data points, ratio 1.215, I2 = 22%
```

Figure 48. Summary of MCMC simulation(DBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서도 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

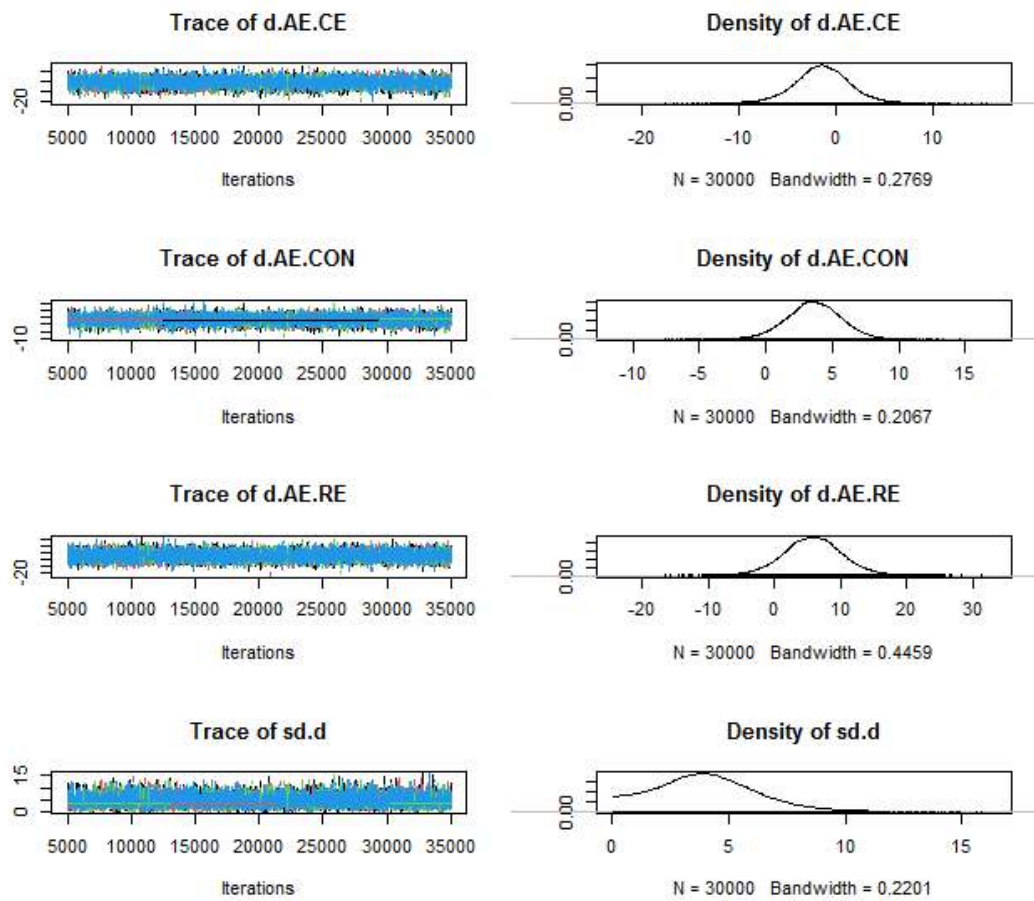


Figure 49. Trace & density Plot(DBP).

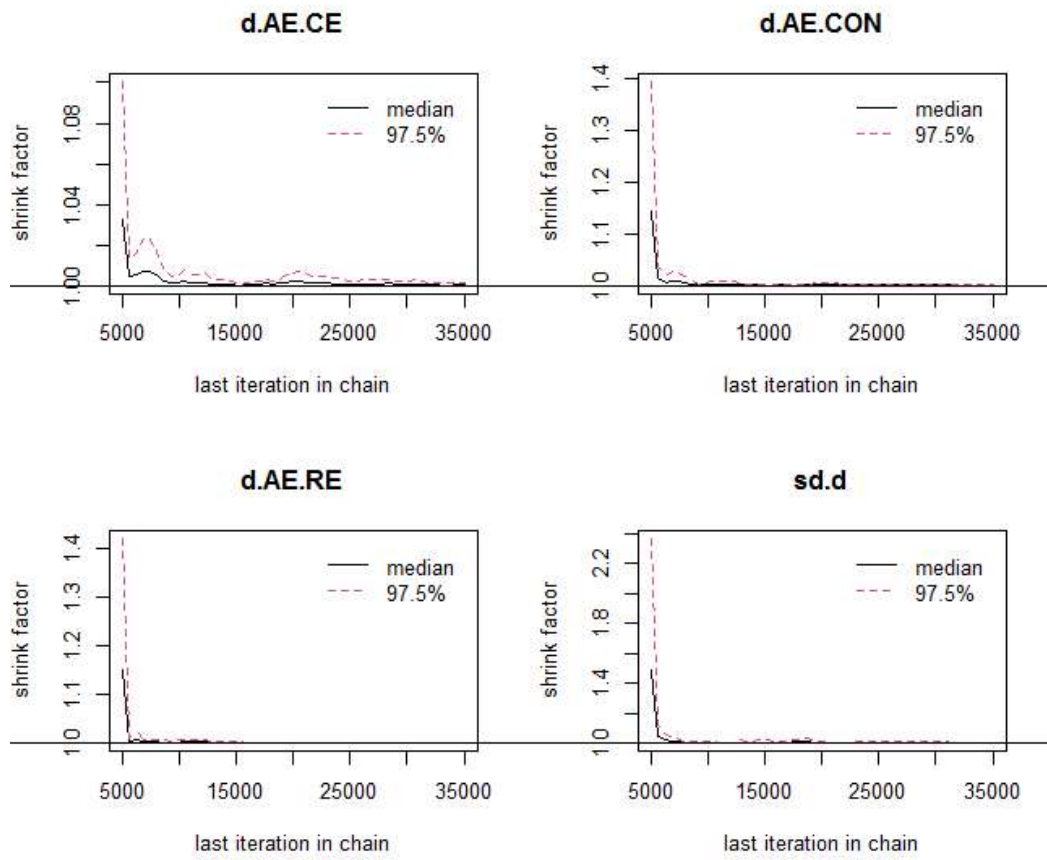


Figure 50. Gelman–Rubin plot(DBP).

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, 복합운동과 유산소 운동 비교(CE vs AE)에서는 P값이 0.86505, 저항운동과 복합운동 비교(RE vs CE)에서는 P값이 0.7265667로 모든 비교에서 유의차가 발생하지 않아 일관성이 지지 되었다.

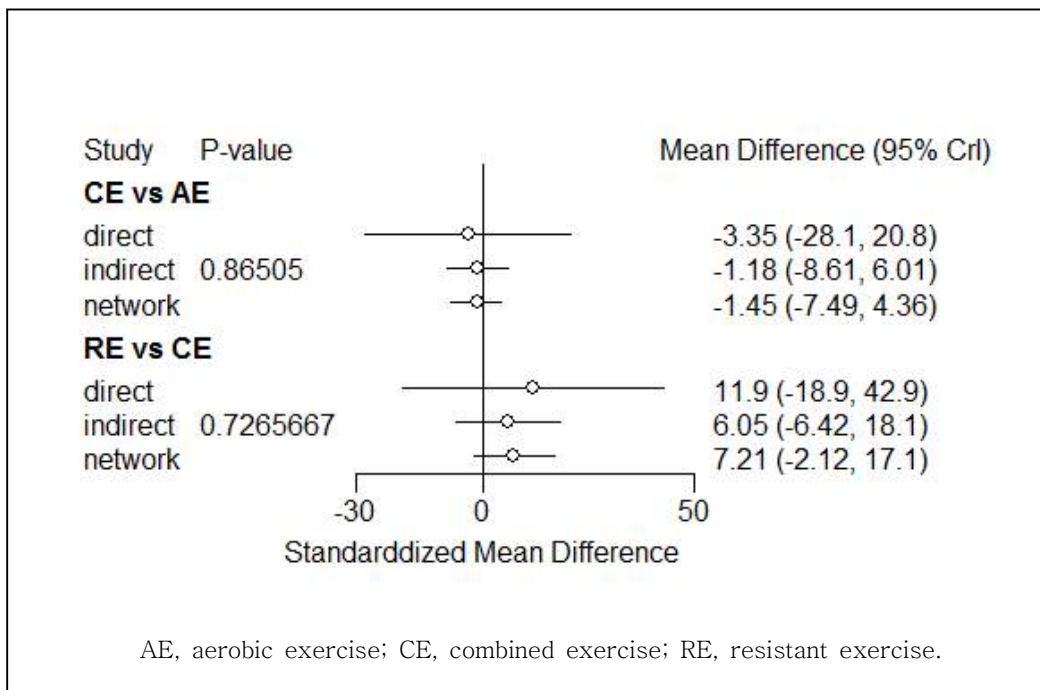


Figure 51. Forest plot of consistency (DBP).

⑥ 숲 그림(Network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위해 forest plot을 통해 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 복합운동(CE), 유산소 운동(AE), 저항운동(RE) 순으로 나타나 복합운동(CE)이 이완기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

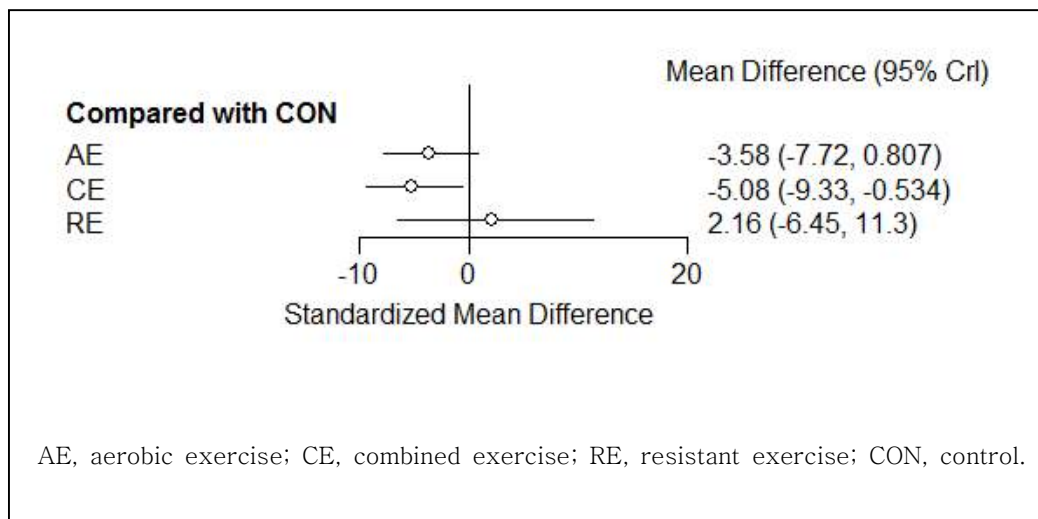


Figure 52. Forest plot of compare with control(DBP).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability 통해 복합 운동(CE)은 67% 유산소 운동(AE)은 27%, 저항운동(RE)은 4.1% 순으로 나타나 복합운동 프로그램이 이완기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = -1				
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]
AE	0.276783333	0.60970000	0.10040833	0.01310833
CE	0.679791667	0.27194167	0.04219167	0.00607500
CON	0.001483333	0.04836667	0.66903333	0.28111667
RE	0.041941667	0.06999167	0.18836667	0.69970000

Figure 53. Rank probability of exercise program(DBP).

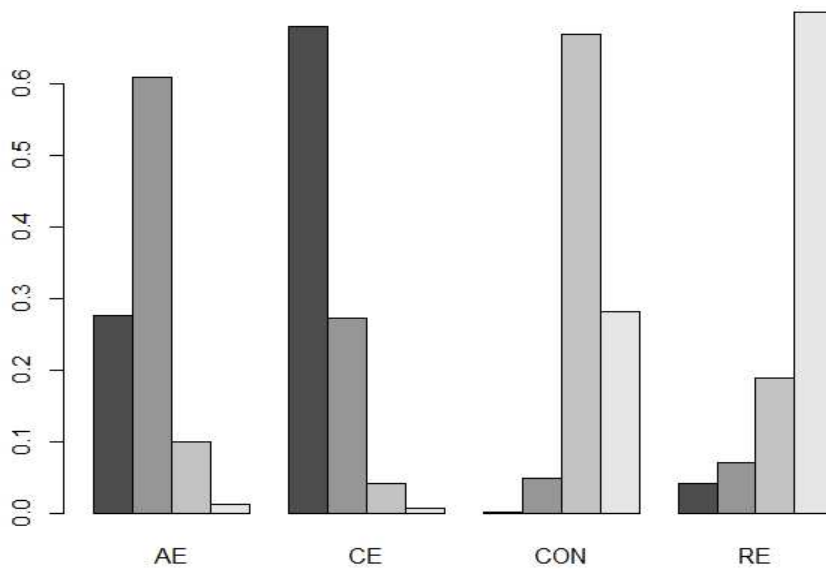


Figure 54. Rank plot of exercise program(DBP).

2) 하위집단별 분석에 따른 네트워크 효과크기

하위집단별 분석은 운동 기간, 운동시간에 따라 투석효율, 수축기·이완기 혈압에 대해 분석을 수행하였다.

(1) 운동 기간에 따른 네트워크 효과크기

운동 프로그램의 운동 기간이 투석효율에 미치는 효과를 알아보기 위해 운동 기간을 3개월 이하, 3~6개월, 6개월 이상으로 나누어 네트워크 메타분석을 수행하였다.

가. 투석효율(Kt/V)

① 네트워크 데이터 요약

운동 프로그램의 하위집단별 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 투석효율(Kt/V)을 분석한 연구는 3개월 이하의 유산소 운동(AE1)은 4편, 3~6개월의 유산소 운동(AE2)은 5편, 3~6개월의 복합운동(CE2) 5편, 3개월 이하의 저항운동(RE1)은 1편, 3~6개월의 저항운동은(RE2) 4편이며 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm은 2편, 프로그램 간 비교는 9가지로 분석되었다.

\$`Studies per treatment`					
AE1	AE2	CE2	CON	RE1	RE2
4	5	5	14	1	4

\$`Number of n-arm studies`			
2-arm	3-arm	4-arm	
11	1	2	

\$`Studies per treatment comparison`				
	t1	t2	nr	
1	AE1	CON	4	
2	AE1	RE1	1	
3	AE2	CE2	2	
4	AE2	CON	5	
5	AE2	RE2	2	
6	CE2	CON	5	
7	CE2	RE2	2	
8	CON	RE1	1	
9	CON	RE2	4	

Figure 55. Network summary (Kt/V).

② 네트워크 지형도(Network Plot)

투석효율에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 3~6개월의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE2-CON), 3~6개월의 복합운동과 공통대조군 비교(CE2-CON), 3개월 이하의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE1-CON), 3~6개월의 저항운동과 공통대조군 비교(RE2-CON), 3~6개월의 유산소 운동과 복합운동 비교(AE2-CE2), 3~6개월의 유산소 운동과 3~6개월의 저항운동(AE2-RE2) 비교, 3~6개월의 복합운동과 3~6개월의 저항운동(CE2-RE2) 비교, 3개월 이하의 저항운동과 공통대조군 비교(RE1-CON), 3개월 이하의 유산소 운동과 3개월 이하의 저항운동 비교(AE1-RE1) 순으로 나타나 3~6개월의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE1-CON), 3~6개월의 복합운동과 공통대조군 비교(CE2-CON)에서 표본 수와 데이터의 양이 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

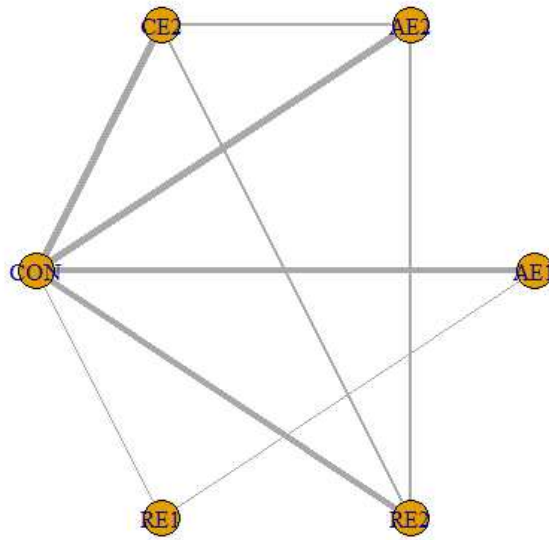


Figure 56. Network plot(Kt/V)

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

투석효율(Kt/V)에 대한 운동 프로그램 기간에 따른 네트워크 분석은 랜덤 효과모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 20000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과, 공통대조군과 3~6개월의 유산소 운동 비교(CON. AE2)의 MCMC 오차가 0.0003390으로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:25000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 20000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

           Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE1  0.13826  0.12478  0.0004412    0.0006805
d.CON.AE2  0.08282  0.09588  0.0003390    0.0004375
d.CON.CE2  0.04278  0.10101  0.0003571    0.0005057
d.CON.RE1  0.09035  0.24158  0.0008541    0.0014438
d.CON.RE2 -0.06815  0.10546  0.0003728    0.0004903
sd.d       0.19546  0.05020  0.0001775    0.0004092

2. Quantiles for each variable:

           2.5%      25%      50%      75%  97.5%
d.CON.AE1 -0.1100  0.05649  0.13894  0.219820  0.3835
d.CON.AE2 -0.1056  0.02102  0.08243  0.143984  0.2742
d.CON.CE2 -0.1592 -0.02160  0.04342  0.107777  0.2427
d.CON.RE1 -0.3845 -0.06884  0.08909  0.247609  0.5716
d.CON.RE2 -0.2749 -0.13605 -0.06893 -0.001431  0.1438
sd.d       0.1189  0.15994  0.18806  0.223002  0.3144

-- Model fit (residual deviance):

      Dbar      pD      DIC
17.30543 15.25880 32.56423

19 data points, ratio 0.9108, I^2 = 0%

```

Figure 57. Summary of MCMC simulation(Kt/V).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

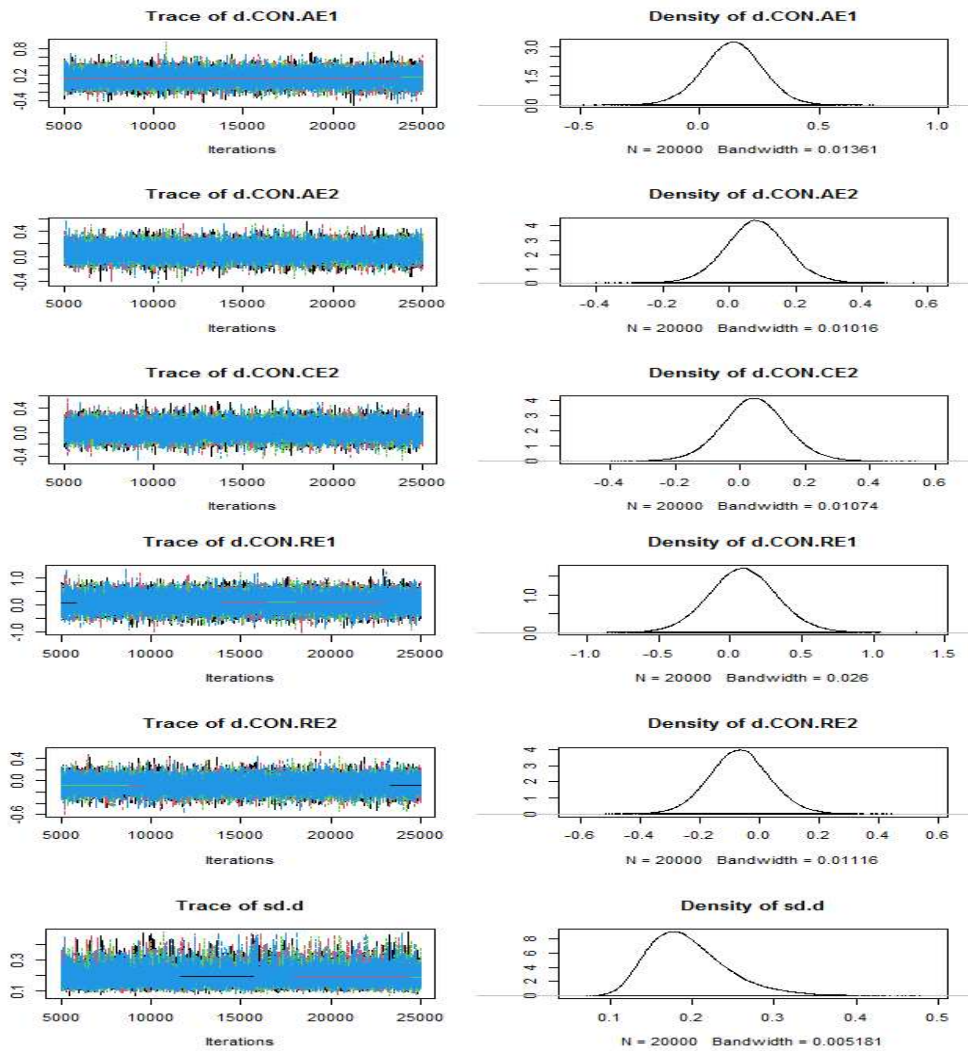


Figure 58. Trace & density plot (Kt/V).

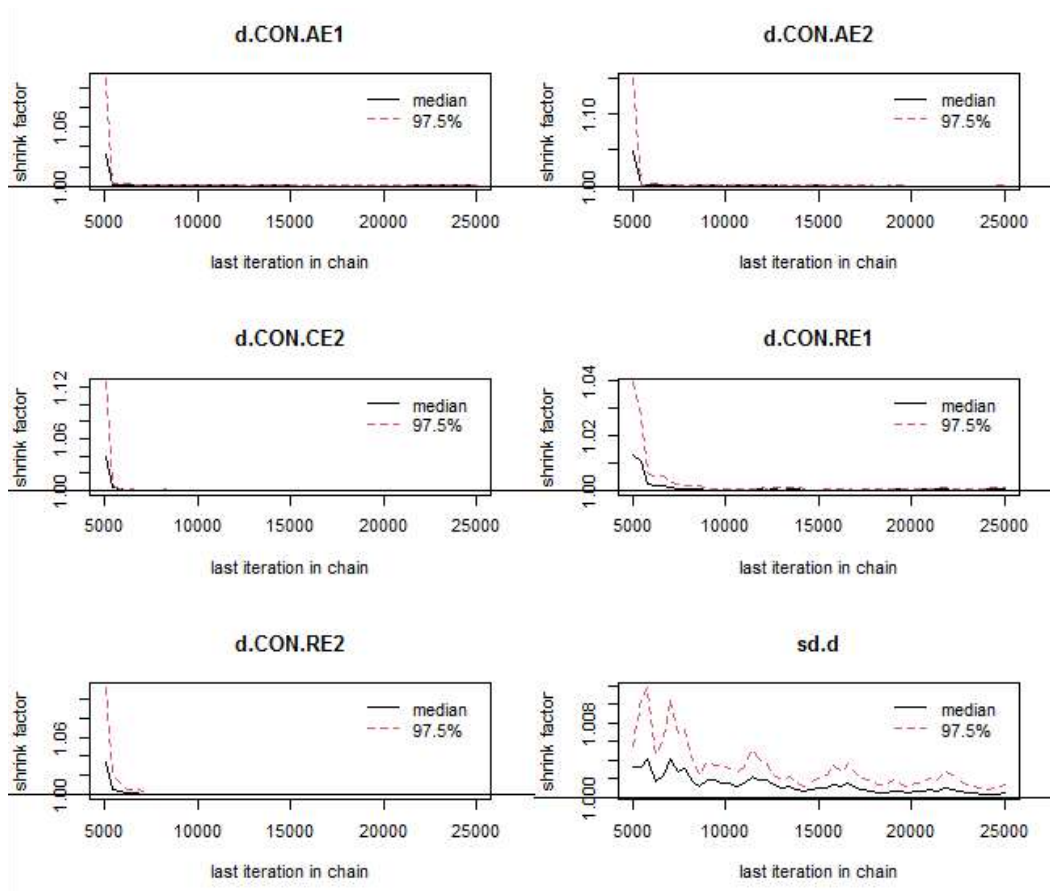


Figure 59. Gelman–Rubin plot(Kt/V).

⑤ 일관성 검정 (inconsistency test)

일관성 검정결과, 비교 간 P값이 3~6개월의 복합운동과 3~6개월의 유산소 운동 비교(CE2 vs AE2)는 0.347375, 3~6개월의 저항운동과 3~6개월의 복합운동 비교(RE2 vs CE2)는 0.17645로 유의차가 나타나지 않아 일관성이 지지 되었으나 3~6개월의 저항운동과 3~6개월 이상의 유산소 운동 비교(RE2 vs AE2)는 0.047075로 비교 간 유의차가 나타나 일관성이 지지 되지 못하였다.

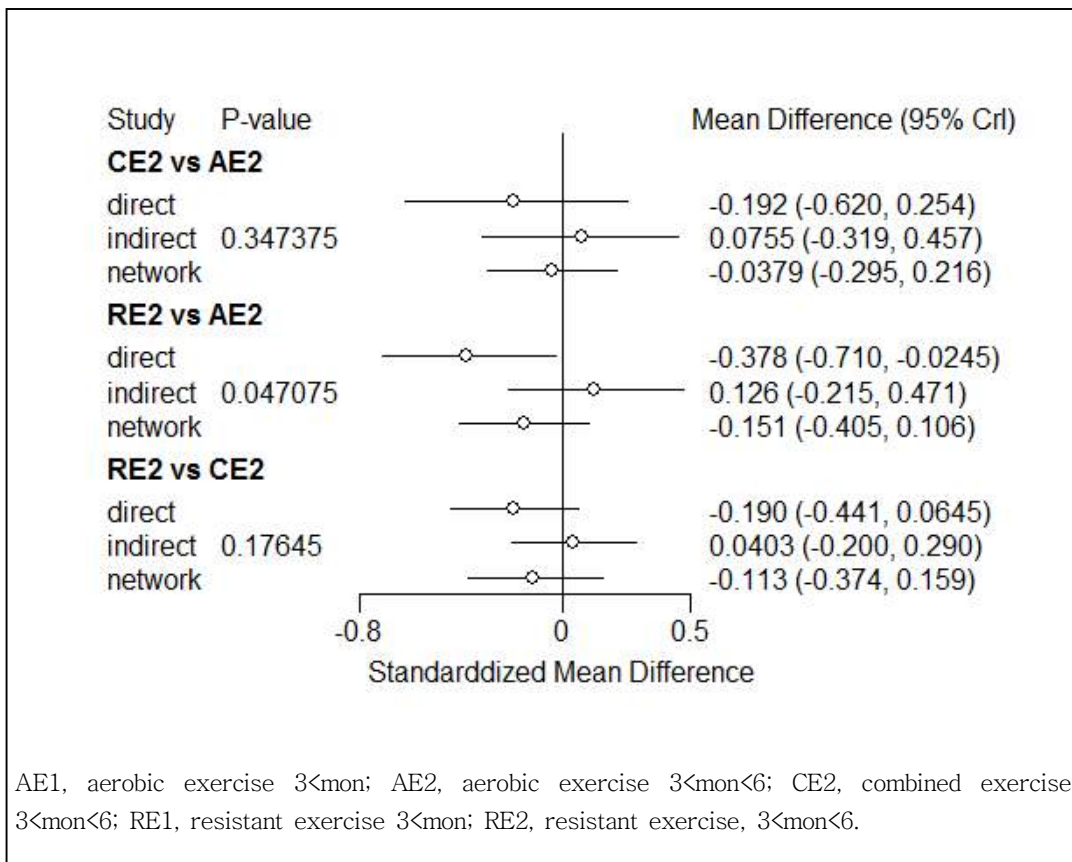


Figure 60. Forest plot of consistency model(Kt/V).

⑥ 숲 그림(network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위한 Forest plot에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 3개월 이하의 유산소 운동(AE1), 3~6개월의 유산소 운동(AE2), 3~6개월의 저항운동(RE2), 3개월 이하의 저항운동(RE1), 3~6개월의 복합운동(CE2) 순으로 효과크기가 나타나 투석효율에는 3개월 이하의 유산소 운동이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

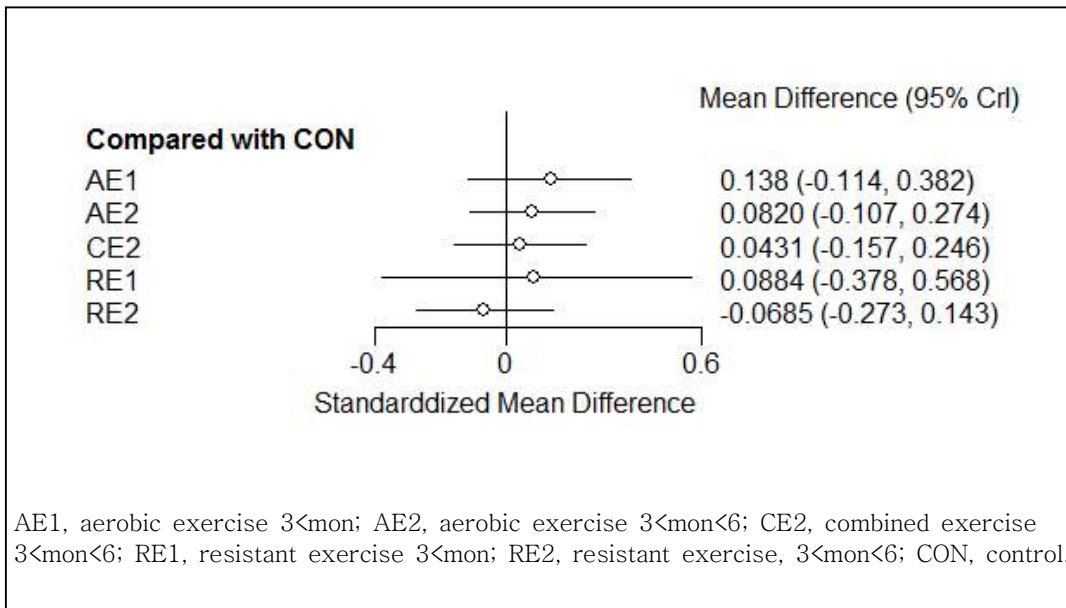


Figure 61. Forest plot of compare with control(Kt/V).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability를 통해 3개월 이하의 유산소 운동(AE1)은 36%, 3~6개월의 유산소 운동(AE2)은 17%, 3개월 이하의 저항 운동(RE1)은 34%, 3~6개월의 저항운동(RE2)은 1.3% 순으로 나타났다. 따라서, 3개월 이하의 유산소 운동(AE1)이 혈액투석 환자의 투석효율에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = 1						
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]
AE1	0.3697875	0.2980375	0.1483625	0.0845500	0.0620750	0.0371875
AE2	0.1739000	0.2757125	0.2658875	0.1533625	0.0924875	0.0386500
CE2	0.0981625	0.1904375	0.2391500	0.2084500	0.1692500	0.0945500
CON	0.0040750	0.0403875	0.1728875	0.3584500	0.3327125	0.0914875
RE1	0.3401375	0.1564375	0.0993000	0.0762750	0.1028500	0.2250000
RE2	0.0139375	0.0389875	0.0744125	0.1189125	0.2406250	0.5131250

Figure 62. Rank probability of exercise program(Kt/V).

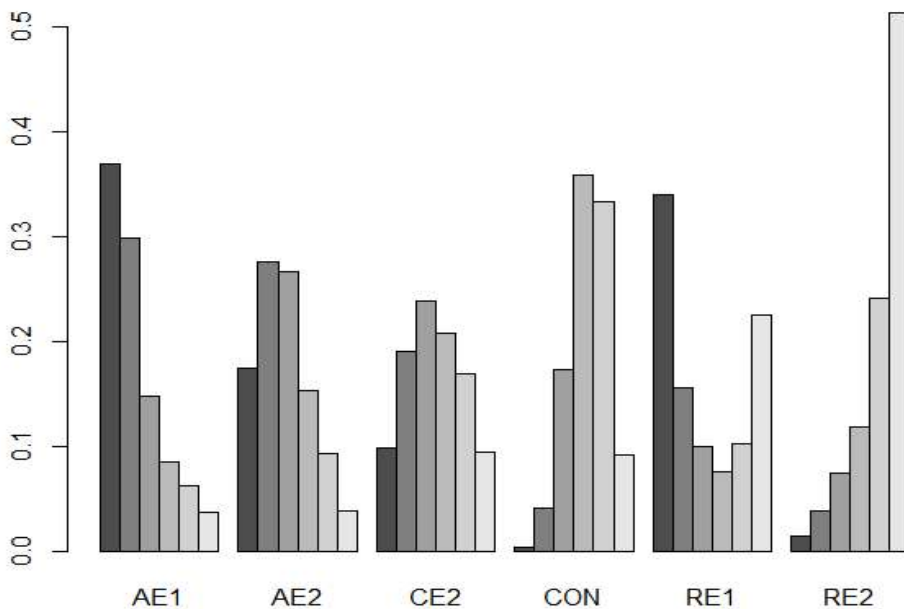


Figure 63. Rank plot of exercise program(Kt/V).

나. 수축기 혈압(Systolic Blood Pressure)

① 네트워크 데이터 요약

운동 프로그램의 기간에 따른 네트워크 메타분석 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 수축기 혈압을 분석한 연구는 3~6개월 유산소 운동(AE2)은 6편, 6개월 이상의 유산소 운동(AE3)은 3편, 3~6개월의 복합운동(CE2)은 5편, 6개월 이상 복합운동(CE3)은 2편, 3~6개월의 저항운동(RE2)은 2편이며 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm은 1편, 프로그램 간 비교는 9가지로 분석되었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
AE2 AE3 CE2 CE3 CON RE2
  6   3   5   2  15   2

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  13    1    1

$`Studies per treatment comparison`
  t1 t2 nr
1 AE2 CE2 1
2 AE2 CON 6
3 AE2 RE2 1
4 AE3 CON 3
5 AE3 RE2 1
6 CE2 CON 5
7 CE2 RE2 1
8 CE3 CON 2
9 CON RE2 2
```

Figure 64. Network summary(SBP)

② 네트워크 지형도(Network Plot)

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 3~6개월의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE2-CON), 3~6개월의 복합운동과 공통대조군 비교(CE2-CON), 6개월 이상의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE3-CON), 6개월 이상의 복합운동과 공통대조군 비교(CE3-CON), 3~6개월의 저항운동과 공통대조군 비교(RE2-CON), 3~6개월의 유산소 운동과 3~6개월의 복합운동 비교(AE2-CE2), 3~6개월의 유산소 운동과 3~6개월의 저항운동 비교(AE2-RE2), 6개월 이상의 유산소 운동과 3~6개월의 저항운동 비교(AE3-RE2), 3~6개월의 복합운동과 3~6개월의 저항운동 비교(CE2-RE2) 순으로 나타나 3~6개월의 유산소 운동(AE2)과 공통대조군(CON) 비교에서 표본 수와 데이터의 양이 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

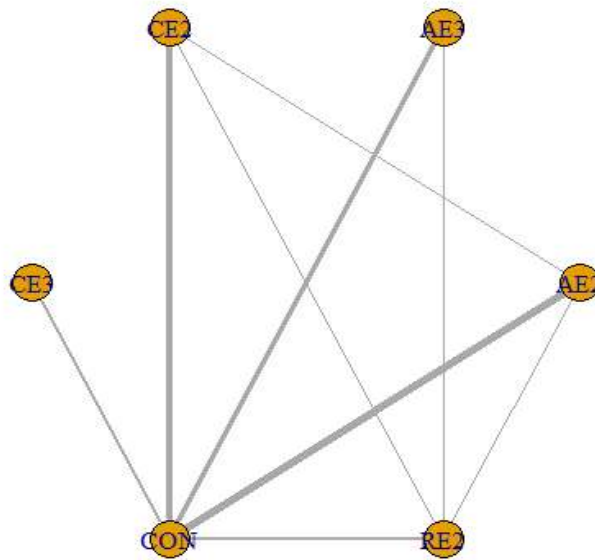


Figure 65. Network plot(SBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램 기간에 따른 네트워크 분석은 랜덤효과 모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과, 공통대조군과 3~6개월 유산소 운동 비교(CON. AE2)의 MCMC 오차가 0.01708로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

      Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE2  -7.036  5.917  0.01708      0.02243
d.CON.AE3  -1.530  8.763  0.02530      0.03587
d.CON.CE2 -11.562  6.523  0.01883      0.02450
d.CON.CE3  -4.759 12.672  0.03658      0.05969
d.CON.RE2  -1.593 10.578  0.03054      0.04967
sd.d       12.698  3.567  0.01030      0.02559

2. Quantiles for each variable:

      2.5%    25%    50%    75%    97.5%
d.CON.AE2 -18.511 -10.824 -7.147 -3.363  5.041
d.CON.AE3 -18.826 -7.159 -1.572  4.063 16.025
d.CON.CE2 -24.480 -15.708 -11.598 -7.406  1.433
d.CON.CE3 -29.938 -12.835 -4.768  3.308 20.591
d.CON.RE2 -22.772 -8.427 -1.514  5.368 19.019
sd.d       7.256 10.188 12.181 14.607 21.205

-- Model fit (residual deviance):

      Dbar      pD      DIC
16.76078 14.37607 31.13685

18 data points, ratio 0.9312, I^2 = 0%
    
```

Figure 66. Summary of MCMC simulation(SBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

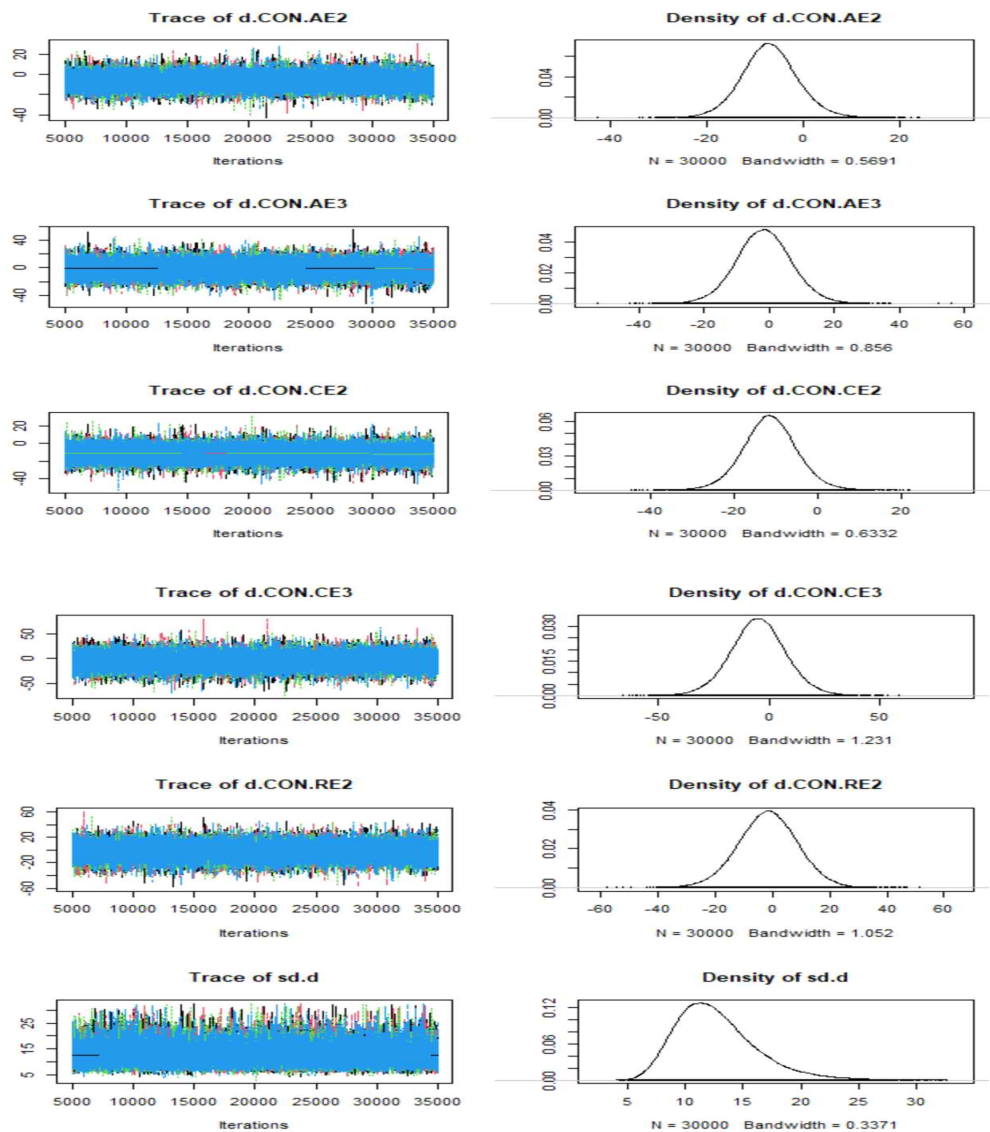


Figure 67. Trace & density plot(SBP).

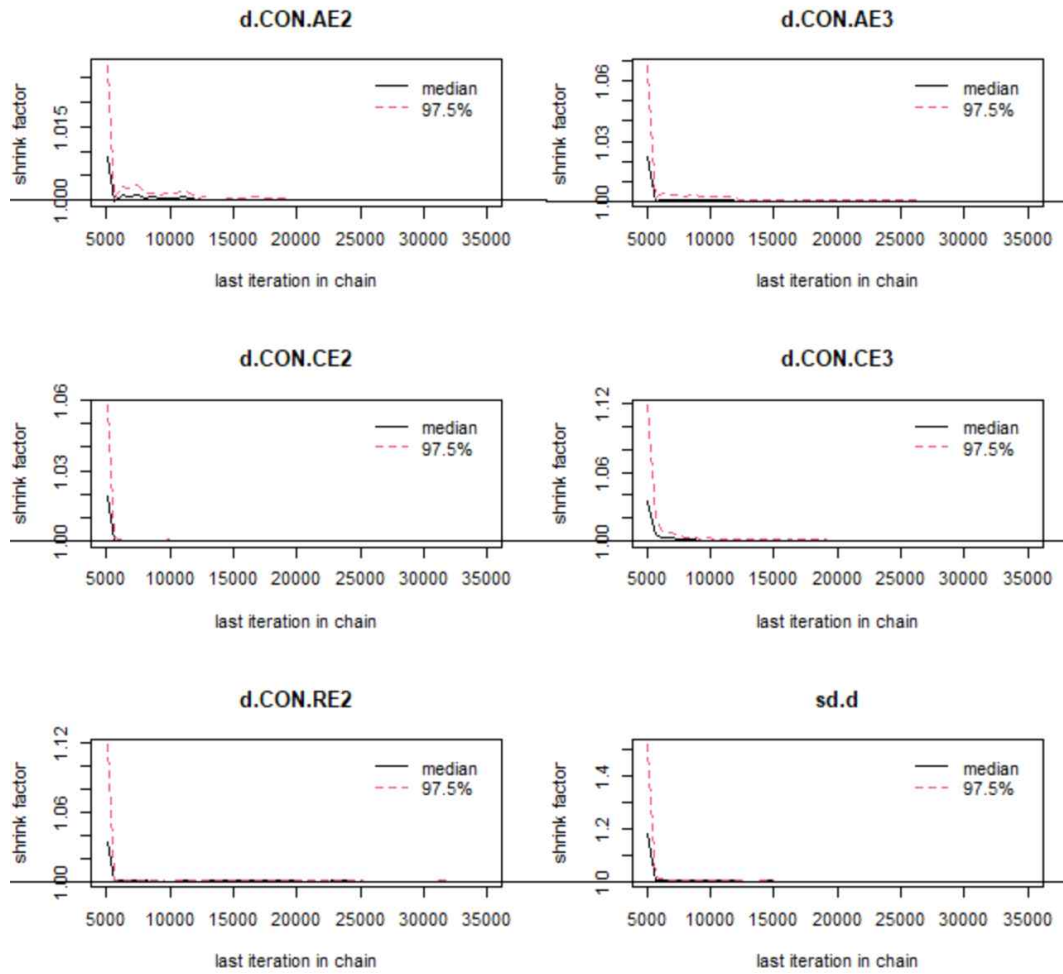


Figure 68. Figure 59. Gelman–Rubin plot (SBP).

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, P값이 3~6개월의 복합운동과 3~6개월의 유산소 운동 비교(CE2 vs AE2)는 0.671975, 3~6개월의 저항운동과 3~6개월 유산소 운동 비교(RE2 vs AE2)는 0.399575, 3~6개월의 저항운동과 6개월 이상의 유산소 운동 비교(RE2 vs AE3)는 0.480125, 3~6개월의 저항운동과 3~6개월의 복합운동 비교(RE2 vs CE2)는 0.66555로 유의차가 발생하지 않아 프로그램 간 모든 비교에서 일관성이 지지 되었다.

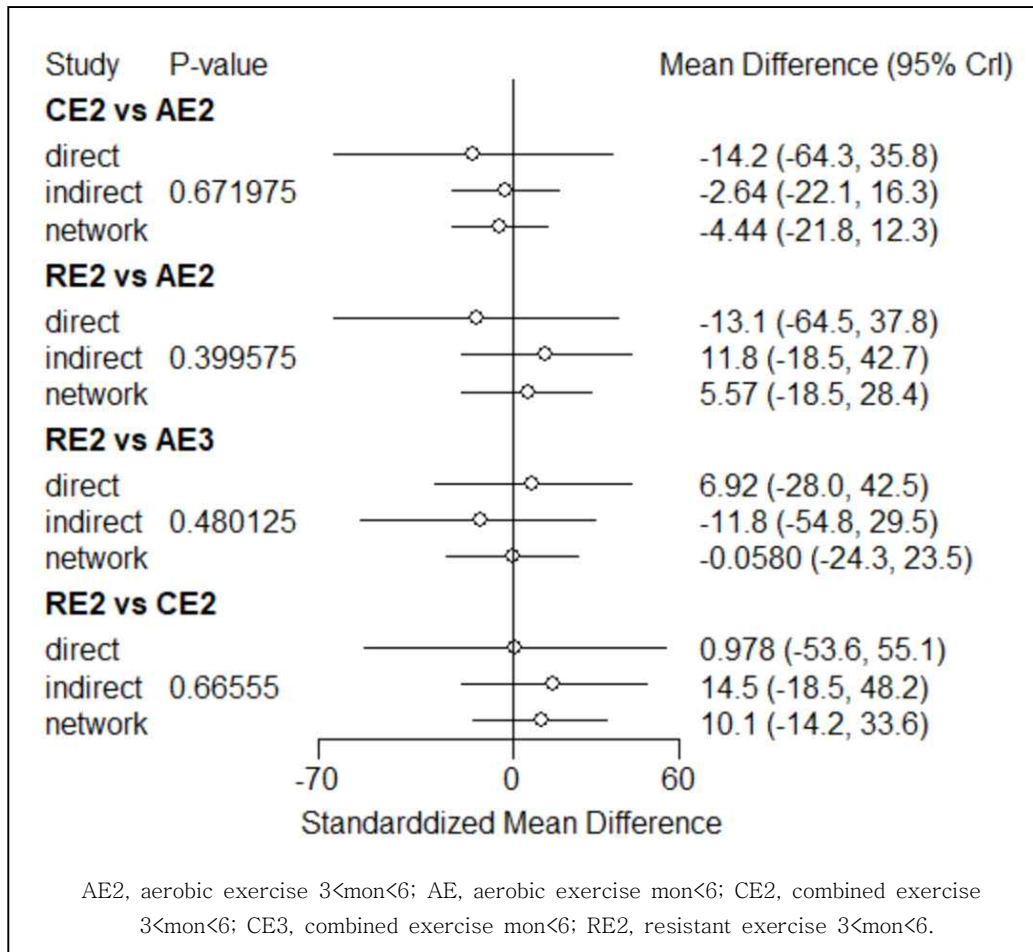


Figure 69. Forest plot of consistency model(SBP).

⑥ 숲 그림(network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위한 forest plot에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 3~6개월의 복합운동(CE2), 3~6개월의 유산소 운동(AE2), 6개월 이상의 복합운동(CE3), 6개월 이상의 유산소 운동(AE3), 3~6개월의 저항운동(RE2) 순으로 효과크기가 나타나 3~6개월의 복합운동이 수축기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

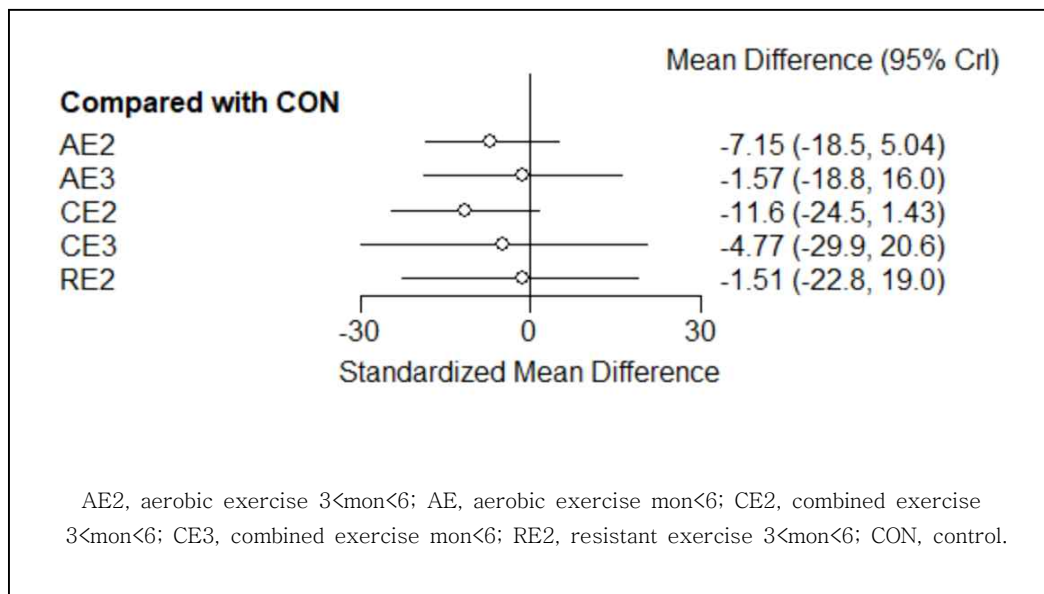


Figure 70. Forest plot of compare with control(SBP).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability 통해 확인한 결과, 3~6개월의 복합운동(CE2)은 43%, 6개월 이상의 복합운동(CE3)은 23%, 3~6개월의 저항운동(RE2)은 10%, 3~6개월의 유산소 운동(AE2)은 15%, 6개월 이상의 유산소 운동(AE3)은 7.3% 순으로 나타났다. 따라서, 3~6개월의 복합운동 프로그램(CE2)이 혈액투석 환자의 수축기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = -1						
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]
AE2	0.1515666667	0.2930417	0.2733750	0.1615583	0.08327500	0.03718333
AE3	0.0734166667	0.1196000	0.1677417	0.1899000	0.21593333	0.23340833
CE2	0.4369250000	0.2922833	0.1567667	0.0723000	0.03019167	0.01153333
CE3	0.2301250000	0.1547000	0.1435750	0.1193250	0.12220833	0.23006667
CON	0.0006833333	0.0141250	0.1073417	0.3020333	0.37240833	0.20340833
RE2	0.1072833333	0.1262500	0.1512000	0.1548833	0.17598333	0.28440000

Figure 71. Rank probability of exercise program(SBP).

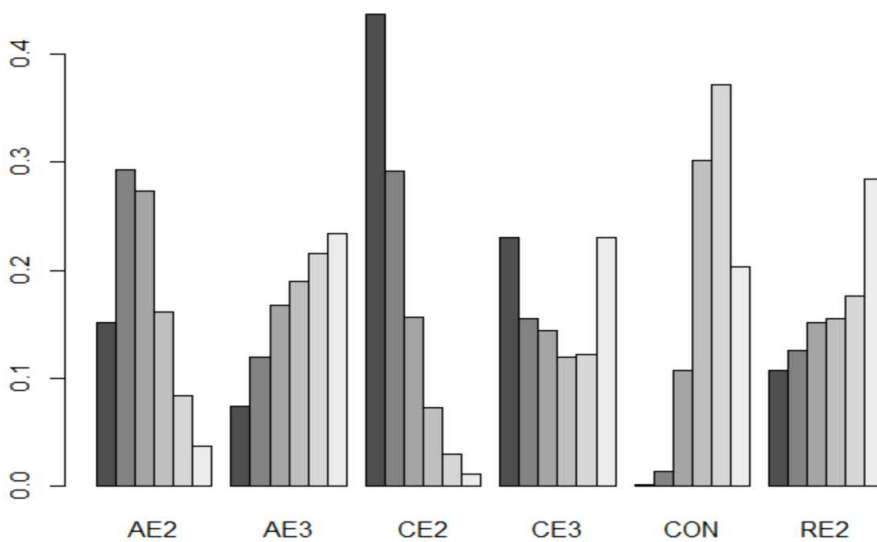


Figure 69. Rank plot of exercise program(SBP).

다. 이완기 혈압(Diastolic Blood Pressure)

① 네트워크 데이터 요약

운동 프로그램의 기간에 따른 네트워크 메타분석 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 이완기 혈압을 분석한 연구는 3~6개월 유산소 운동(AE2)은 6편, 6개월 이상의 유산소 운동(AE3)은 3편, 3~6개월의 복합운동(CE2) 5편, 6개월 이상의 복합운동(CE3)이 2편, 3~6개월의 저항운동(RE2)은 2편으로 연구 내 2-arm은 13편, 3-arm은 1편, 4-arm은 1편, 프로그램 간 비교는 9가지로 분석되었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
AE2 AE3 CE2 CE3 CON RE2
  6   3   5   2  15   2

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  13    1    1

$`Studies per treatment comparison`
  t1  t2 nr
1 AE2 CE2 1
2 AE2 CON 6
3 AE2 RE2 1
4 AE3 CON 3
5 AE3 RE2 1
6 CE2 CON 5
7 CE2 RE2 1
8 CE3 CON 2
9 CON RE2 2
```

Figure 72. Network summary(DBP).

② 네트워크 지형도(Network plot)

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 3~6개월의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE2-CON), 3~6개월의 복합운동과 공통대조군 비교(CE2-CON), 6개월 이상의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE3-CON), 6개월 이상의 복합운동과 공통대조군 비교(CE3-CON), 3~6개월의 저항운동과 공통대조군 비교(RE2-CON), 3~6개월의 유산소 운동과 3~6개월의 복합운동 비교(AE2-CE2), 3~6개월의 유산소 운동과 3~6개월의 저항운동 비교(AE2-RE2), 6개월 이상의 유산소 운동과 3~6개월의 저항운동 비교(AE3-RE2), 3~6개월의 복합운동과 3~6개월의 저항운동 비교(CE2-RE2) 순으로 나타나 3~6개월의 유산소 운동(AE2)과 공통대조군(CON) 비교에서 표본 수와 데이터의 양이 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

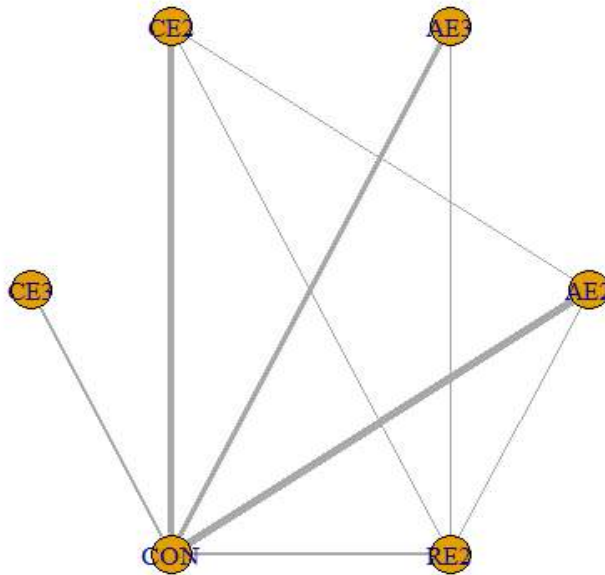


Figure 73. Network plot(DBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램 기간에 따른 네트워크 분석은 랜덤효과 모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과, 공통대조군과 3~6개월 이상의 유산소 운동 비교(CON. AE2)의 MCMC 오차가 0.008275로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

           Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE2 -5.45342  2.866 0.008275      0.01735
d.CON.AE3 -0.07734  3.873 0.011181      0.02290
d.CON.CE2 -4.63467  2.917 0.008422      0.01389
d.CON.CE3 -5.77163  3.948 0.011397      0.01397
d.CON.RE2  2.98614  4.790 0.013826      0.03274
sd.d       4.60766  2.346 0.006772      0.03746

2. Quantiles for each variable:

           2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.CON.AE2 -11.0336 -7.27667 -5.5020 -3.684  0.4165
d.CON.AE3  -7.5654 -2.52671 -0.1878  2.288  7.9311
d.CON.CE2 -10.5095 -6.33858 -4.7008 -2.954  1.4339
d.CON.CE3 -13.8963 -7.96413 -5.7594 -3.576  2.3671
d.CON.RE2  -6.2106 -0.04799  2.8323  5.934 12.9134
sd.d       0.5003  2.98585  4.4420  6.010  9.7960

-- Model fit (residual deviance):

           Dbar           pD           DIC
20.37552 12.16541 32.54093

18 data points, ratio 1.132, I^2 = 17%

```

Figure 74. Summary of MCMC simulation(DBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

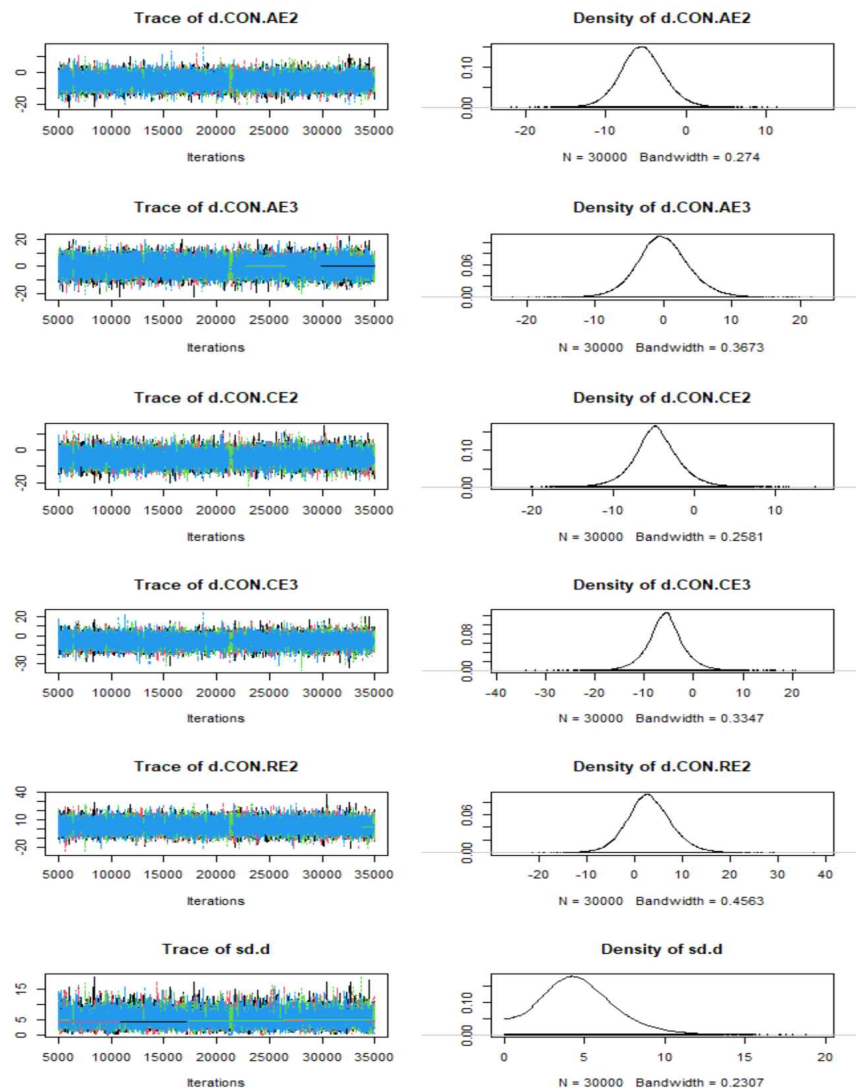


Figure 75. Trace & density plot

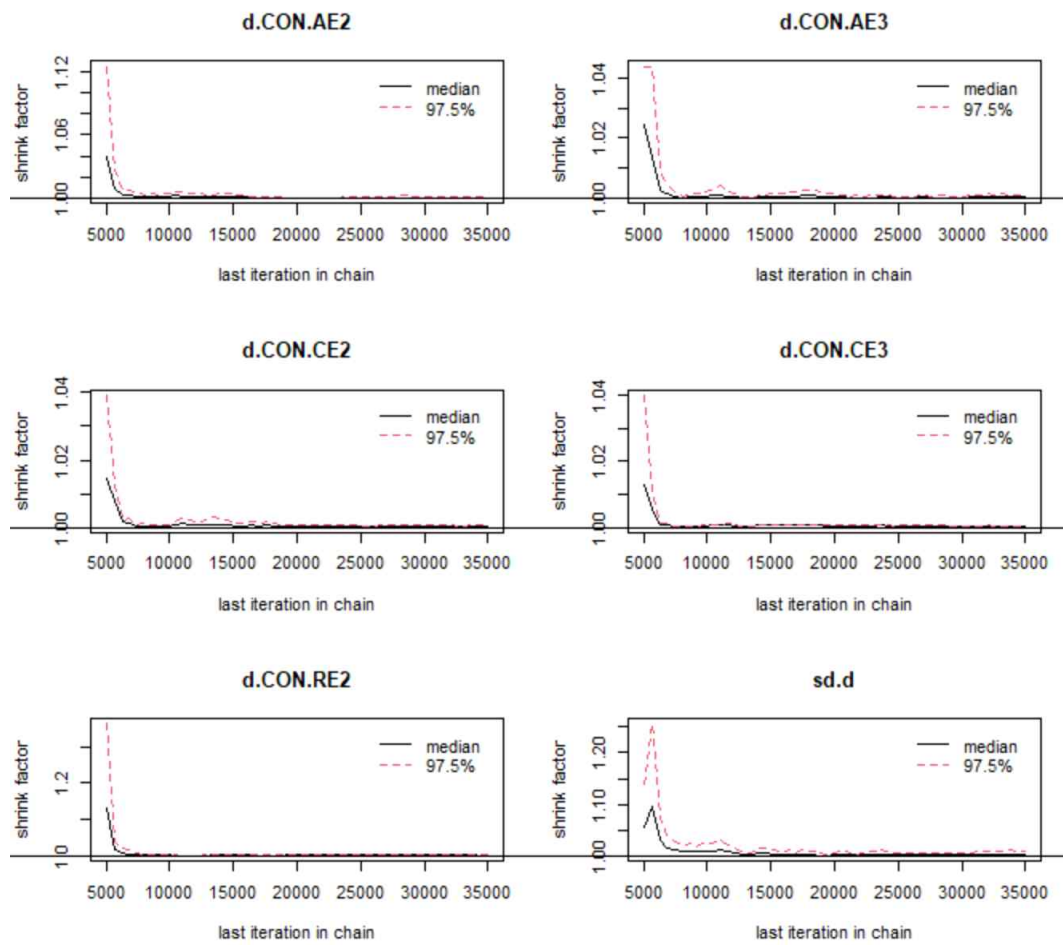


Figure 76. Gelman–Rubin plot (DBP).

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, P값이 3~6개월의 복합운동과 3~6개월 유산소 운동 비교 (CE2 vs AE2)는 0.6819167, 3~6개월의 저항운동과 3~6개월 유산소 운동 비교(RE2 vs AE2)는 0.9990333, 3~6개월의 저항운동과 6개월 이상의 유산소 운동 비교(RE2 vs AE3)는 0.8485333, 3~6개월의 저항운동과 3~6개월의 복합운동 비교(RE2 vs CE2)는 0.763으로 비교 간 유의차가 발생하지 않아 모든 비교에서 일관성이 지지 되었다.

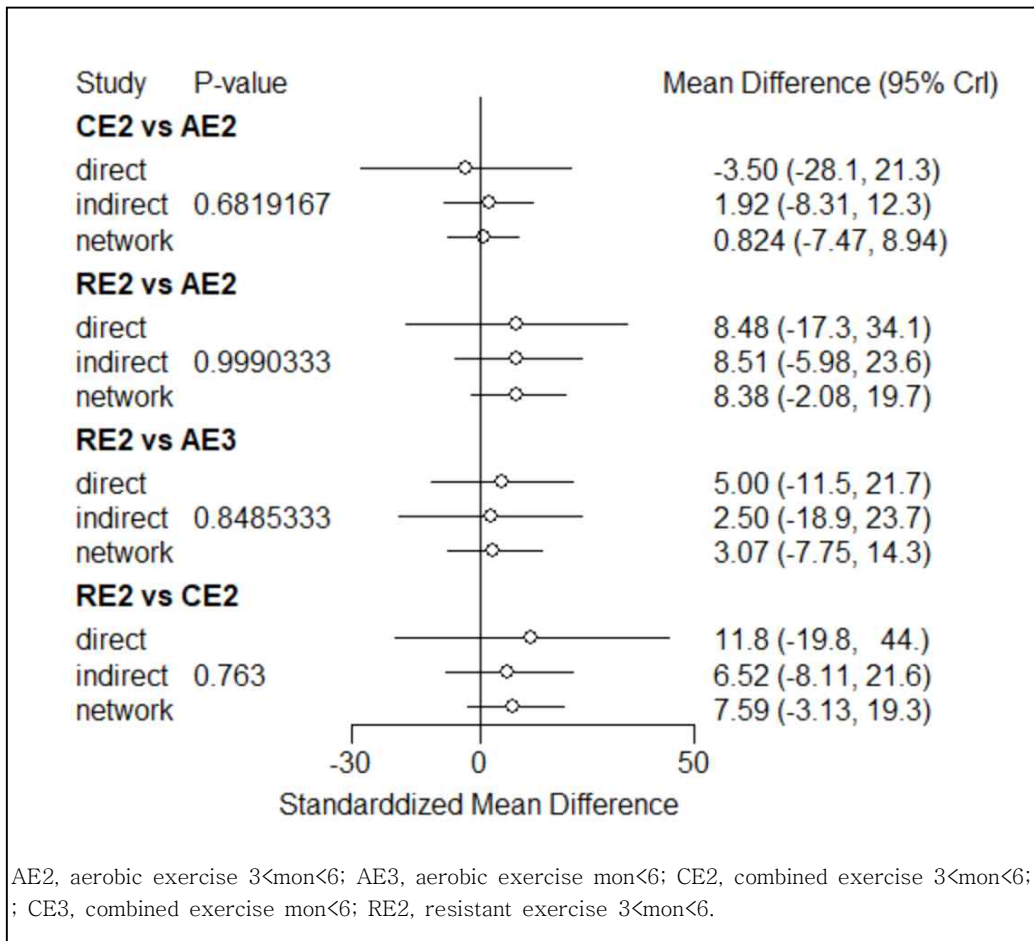


Figure 77. Forest plot of consistency model(DBP).

⑥ 숲 그림(Network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위한 Forest plot에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 6개월 이상의 복합운동(CE3), 3~6개월의 복합운동(CE2), 30~60분의 유산소 운동(AE2), 6개월 이상의 유산소 운동(AE3), 30~60분의 저항운동(RE2) 순으로 효과크기가 나타나 6개월 이상의 복합운동이 이완기 혈압에 가장 효과적이었다.

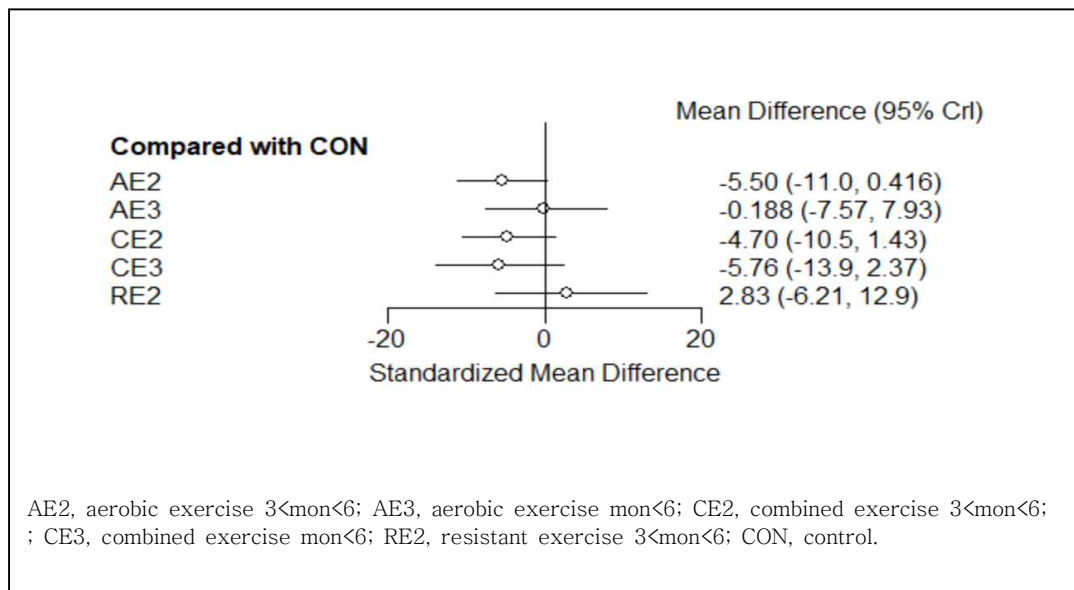


Figure 78. Forest plot of compare with control(DBP).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability를 수행한 결과, 6개월 이상의 복합운동(CE3)은 40%, 3~6개월의 복합운동(CE2)은 20%, 3~6개월의 유산소 운동(AE2)은 33%, 6개월 이상의 유산소 운동(AE3)은 3.4%, 3~6개월의 저항운동(RE2)은 1.4%로 나타났다. 따라서, 6개월 이상의 복합운동 프로그램(CE3)이 혈액투석 환자의 이완기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]
AE2	0.3361000000	0.3276333333	0.2391083333	0.0690083333	0.021666667	0.0064833333
AE3	0.03405833333	0.06663333333	0.118700000	0.2700333333	0.3112583333	0.1993166667
CE2	0.20740833333	0.31178333333	0.333266667	0.09820833333	0.03680833333	0.012525000
CE3	0.4074000000	0.2612666667	0.202350000	0.072250000	0.036575000	0.02015833333
CON	0.0002833333333	0.00566666667	0.05673333333	0.381366667	0.42020833333	0.1357416667
RE2	0.01475000000	0.0270166667	0.04984167	0.10913333333	0.17348333333	0.625775000

Figure 79. Rank probability of exercise program(DBP).

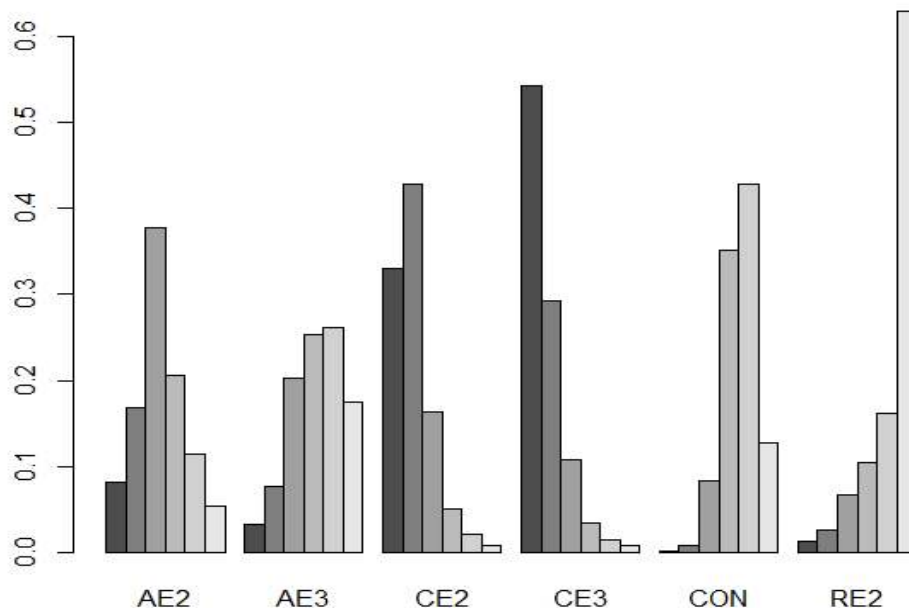


Figure 80. Rank plot of exercise program(DBP).

(2) 운동시간에 따른 네트워크 효과크기

운동 프로그램의 운동시간이 투석효율에 미치는 효과를 알아보기 위해 운동 시간을 30분 이하, 30~60분, 60분 이상으로 나누어 네트워크 메타분석을 수행하였다.

가. 투석효율 (Kt/V)

① 네트워크 데이터 요약

운동시간에 따른 하위집단별 네트워크 메타분석 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 투석효율(Kt/V)에 관한 연구는 30분 이하의 유산소 운동(AE4)이 6편, 30~60분의 유산소 운동(AE5)이 3편, 30~60분의 복합 운동(CE5)이 5편, 30분 이하의 저항운동(RE4)이 5편이었고 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm은 2, 프로그램 간 비교는 모두 8가지로 나뉘어 분석되었다.

```
$`Studies per treatment`
AE4 AE5 CE5 CON RE4
  6   3   5  14   5

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  11    1    2

$`Studies per treatment comparison`
  t1  t2 nr
1 AE4 CON  6
2 AE4 RE4  1
3 AE5 CE5  2
4 AE5 CON  3
5 AE5 RE4  2
6 CE5 CON  5
7 CE5 RE4  2
8 CON RE4  5
```

Figure 81. Network summary(Kt/V)

② 네트워크 지형도(Network plot)

투석효율에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 30분 이하의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE4-CON), 30~60분의 복합운동과 공통대조군 비교(CE5-CON), 30분 이하의 저항운동과 공통대조군 비교(RE4-CON), 30~60분의 유산소 운동과 공통대조군 비교(AE5-CON), 30~60분의 복합운동과 30분 이하의 저항운동 비교(CE5-RE4), 30~60분의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE5-RE4), 30분 이하의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE4 vs RE4) 순으로 나타나 30분 이하의 유산소 운동(AE4)과 공통대조군(CON) 비교에서 표본 수 및 데이터의 양이 가장 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

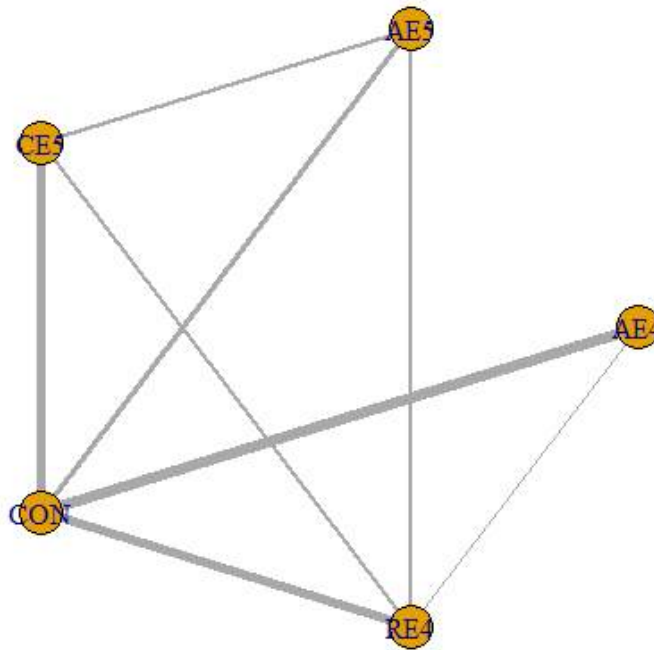


Figure 82. Network plot (Kt/V).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

투석효율에 대한 운동 프로그램 시간에 따른 네트워크 분석은 랜덤효과모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 20000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과 공통대조군과 30분 이하의 유산소 운동 비교(CON. AE4)의 MCMC 오차가 0.0003218로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:25000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 20000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

           Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE4  0.08179  0.09101  0.0003218    0.0004225
d.CON.AE5  0.14083  0.12623  0.0004463    0.0006852
d.CON.CE5  0.05344  0.09956  0.0003520    0.0004990
d.CON.RE4 -0.03887  0.09573  0.0003385    0.0004877
sd.d       0.18997  0.04745  0.0001677    0.0003812

2. Quantiles for each variable:

           2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.CON.AE4 -0.09852  0.02299  0.08163  0.14047  0.2639
d.CON.AE5 -0.10762  0.05885  0.14162  0.22247  0.3911
d.CON.CE5 -0.14368 -0.01051  0.05375  0.11720  0.2508
d.CON.RE4 -0.22392 -0.10139 -0.03995  0.02209  0.1550
sd.d       0.11678  0.15648  0.18347  0.21605  0.3018

-- Model fit (residual deviance):

           Dbar      pD      DIC
17.12743  14.72156  31.84899

19 data points, ratio 0.9014, I^2 = 0%
    
```

Figure 83. Summary of MCMC simulation(Kt/V).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

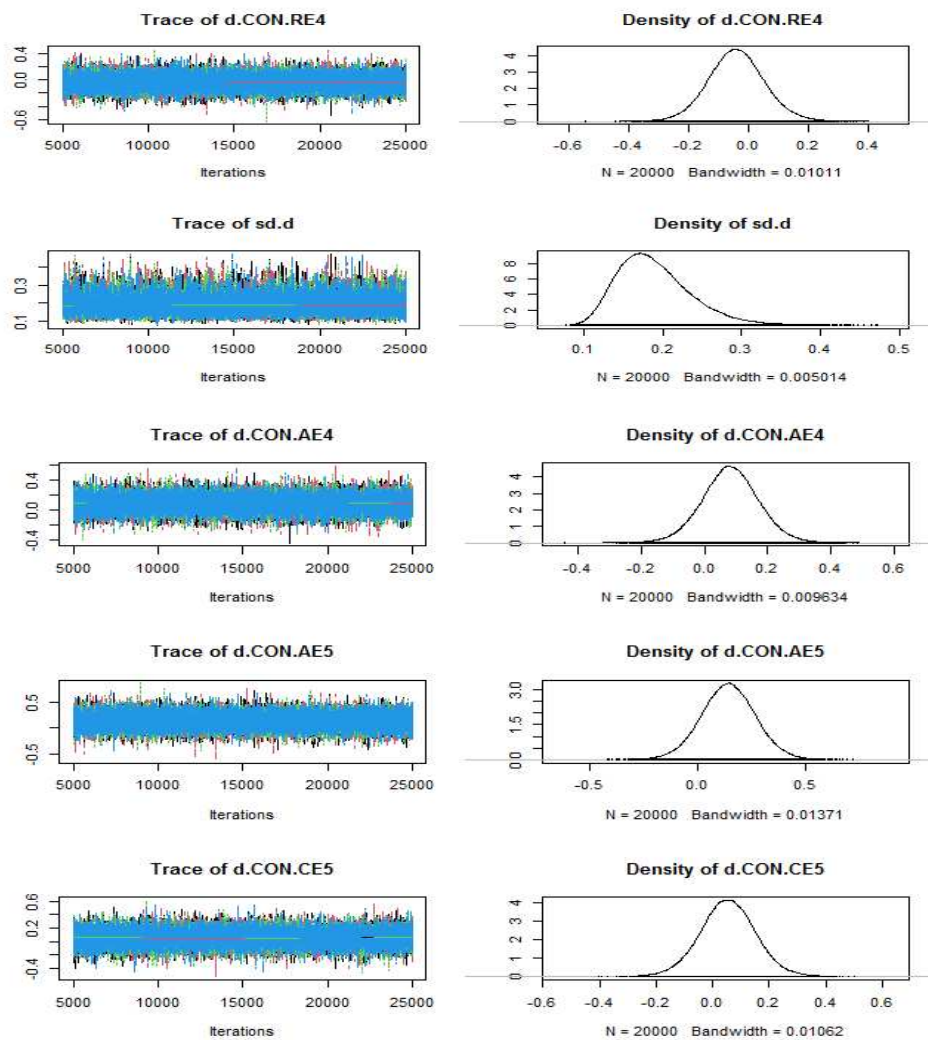


Figure 84. Trace & density plot (Kt/V).

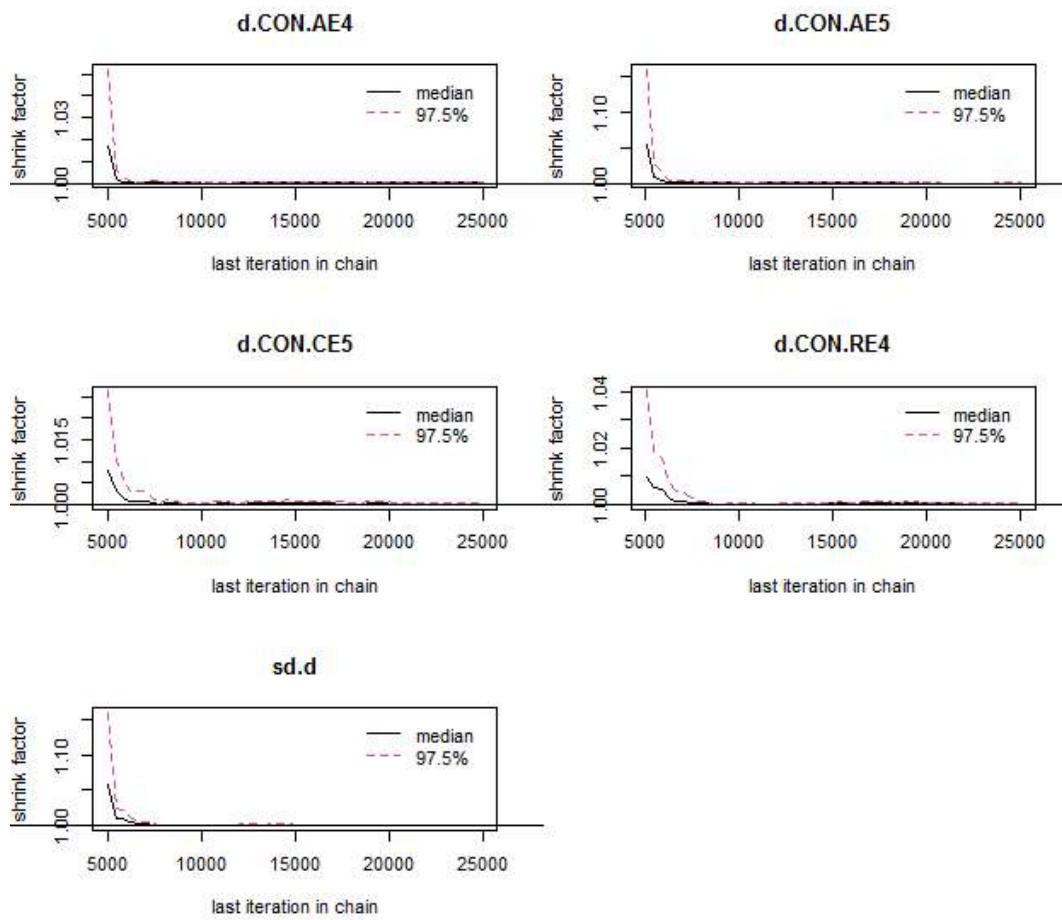


Figure 85. Gelman–Rubin plot (Kt/V).

⑥ 숲 그림 (Network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위해 Forest plot에서 공통대조군 (CON) 과 비교한 결과, 30~60분의 유산소 운동(AE5), 30분 이하의 유산소 운동 (AE4), 30분 이하의 저항운동(RE4), 30~60분의 복합운동(CE5) 순으로 효과크기가 나타났다. 따라서, 30~60분 이상의 유산소 운동이 투석효율에 가장 효과적인 것으로 확인되었다.

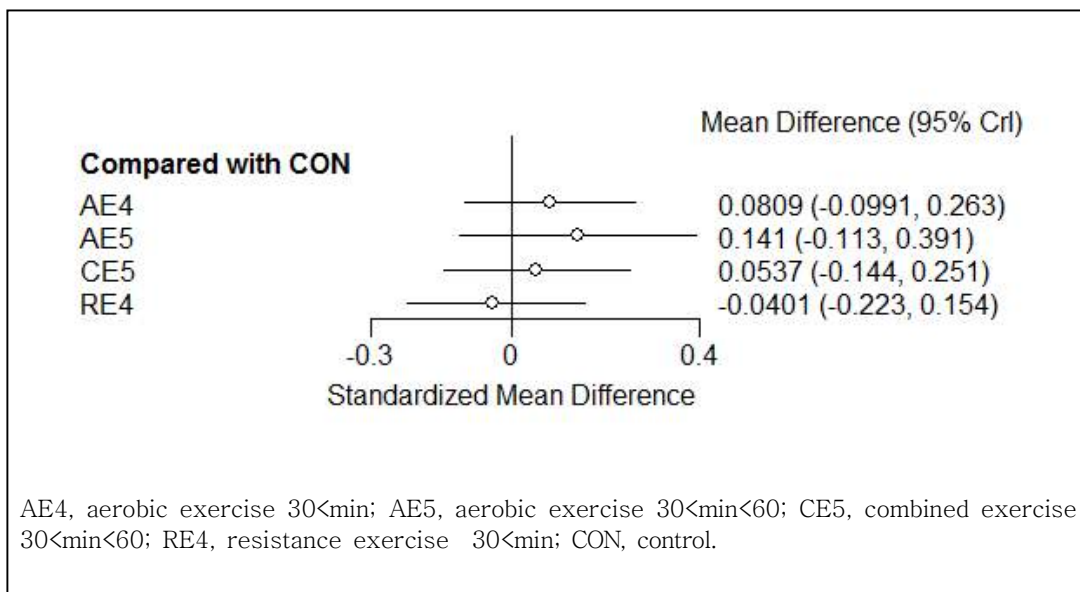


Figure 87. Forest plot of compare with control(Kt/V).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability를 통해 30~60분 이상의 유산소 운동(AE5)은 55%, 30분 이하의 유산소 운동(AE4)은 26%, 30~60분의 복합운동(CE5)은 15%, 30분 이하의 저항운동(RE4)은 2.3% 순으로 나타났다. 따라서, 30~60분의 유산소 운동이 투석효율에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = 1					
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]
AE4	0.2614500	0.3324125	0.2179125	0.1124125	0.0758125
AE5	0.5508250	0.2227625	0.1079625	0.0683750	0.0500750
CE5	0.1558125	0.2921125	0.2555875	0.1672375	0.1292500
CON	0.0087125	0.0756125	0.2776500	0.4435250	0.1945000
RE4	0.0232000	0.0771000	0.1408875	0.2084500	0.5503625

Figure 88. Rank probability of exercise program(Kt/V).

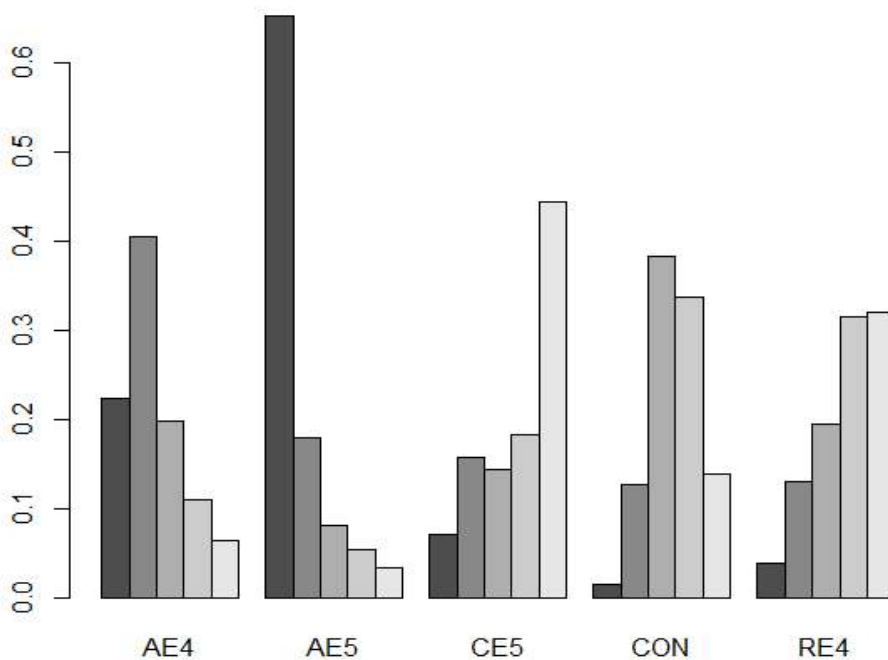


Figure 89. Rank plot of exercise program(Kt/V).

나. 수축기 혈압(Systolic blood pressure)

① 네트워크 데이터 요약

운동시간에 따른 하위집단별 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 수축기 혈압에 관한 연구는 30분 이하의 유산소 운동(AE4)이 4편, 30~60분 유산소 운동(AE5)이 5편, 30~60분의 복합운동(CE5)이 6편, 30분 이하의 복합운동(CE4)이 1편, 30분 이하의 저항운동(RE4)이 2편으로 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm은 1편, 프로그램 간 비교는 모두 9가지로 나뉘어 분석되었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
AE4 AE5 CE4 CE5 CON RE4
  4  5  1  6 15  2

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  13    1    1

$`Studies per treatment comparison`
  t1 t2 nr
1 AE4 CE5 1
2 AE4 CON 4
3 AE4 RE4 1
4 AE5 CON 5
5 AE5 RE4 1
6 CE4 CON 1
7 CE5 CON 6
8 CE5 RE4 1
9 CON RE4 2
```

Figure 90. Network summary(SBP).

② 네트워크 지형도(Network plot)

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 30~60분 복합운동과 대조군 비교(CE5-CON), 30~60분의 유산소 운동과 대조군 비교(AE5-CON), 30분 이하의 유산소 운동 비교와 대조군 비교(AE4-CON), 30분 이하의 저항운동과 공통대조군 비교(RE4-CON), 30분 이하의 유산소 운동과 30~60분의 복합운동 비교(AE4-CE5), 30분 이하의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE4-RE4), 30~60분의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE5-RE4), 30분 이하의 복합운동과 공통대조군 비교(CE4-CON), 30~60분의 복합운동과 30분 이하의 저항운동 비교(CE5-RE4) 순으로 나타나 30~60분의 복합운동(CE5)과 공통대조군(CON) 비교가 표본 수 및 데이터의 양이 가장 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

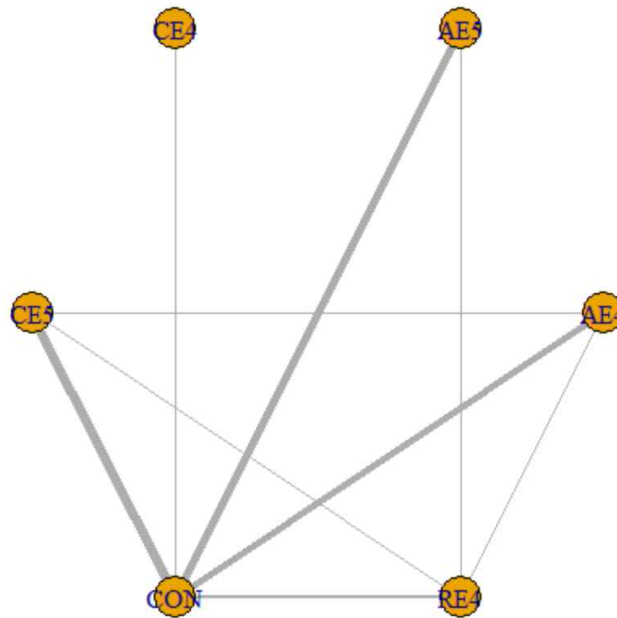


Figure 91. Network plot(SBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

수축기 혈압에 대한 운동 프로그램 시간에 따른 네트워크 분석은 랜덤효과 모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과, 공통대조군과 30~60분 복합운동 비교(CON. CE5)의 MCMC 오차가 0.01870으로 가장 정밀하게 나타났다.

```
Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

      Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE4  -3.323  7.466  0.02155      0.02839
d.CON.AE5  -6.860  6.813  0.01967      0.02592
d.CON.CE4  -7.093 15.039  0.04341      0.05344
d.CON.CE5 -10.575  6.477  0.01870      0.02593
d.CON.RE4  -2.767 10.667  0.03079      0.04962
sd.d       13.072  3.682  0.01063      0.02678

2. Quantiles for each variable:

      2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.CON.AE4 -17.855  -8.131  -3.427   1.371  11.835
d.CON.AE5 -20.114 -11.252 -6.987  -2.555   6.938
d.CON.CE4 -37.141 -16.632 -7.070   2.427  22.873
d.CON.CE5 -23.438 -14.680 -10.592 -6.494   2.404
d.CON.RE4 -24.050  -9.645  -2.695   4.197  18.160
sd.d       7.448  10.459  12.526  15.096  21.885

-- Model fit (residual deviance):

      Dbar      pD      DIC
16.68330 14.46014 31.14344

18 data points, ratio 0.9269, I^2 = 0%
```

Figure 92. Summary of MCMC simulation(SBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

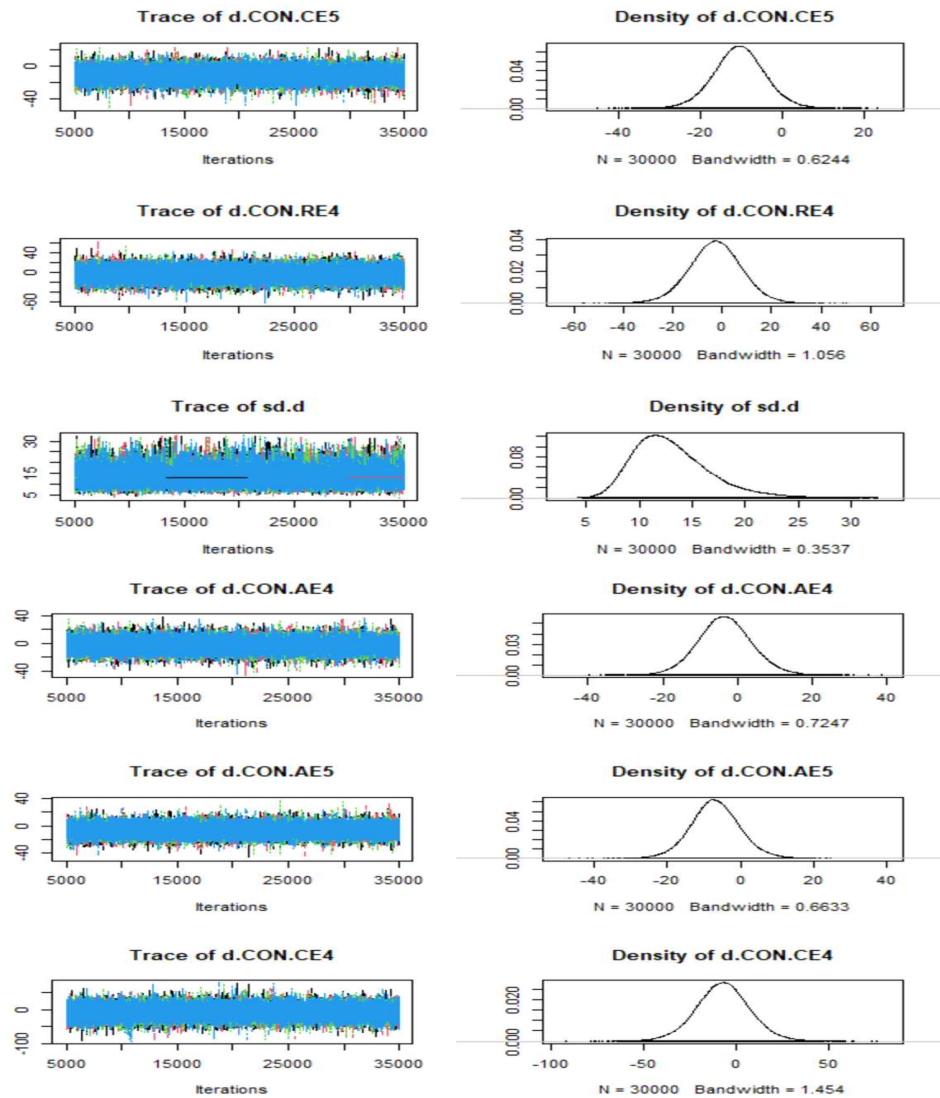


Figure 93. Trace & density plot(SBP).

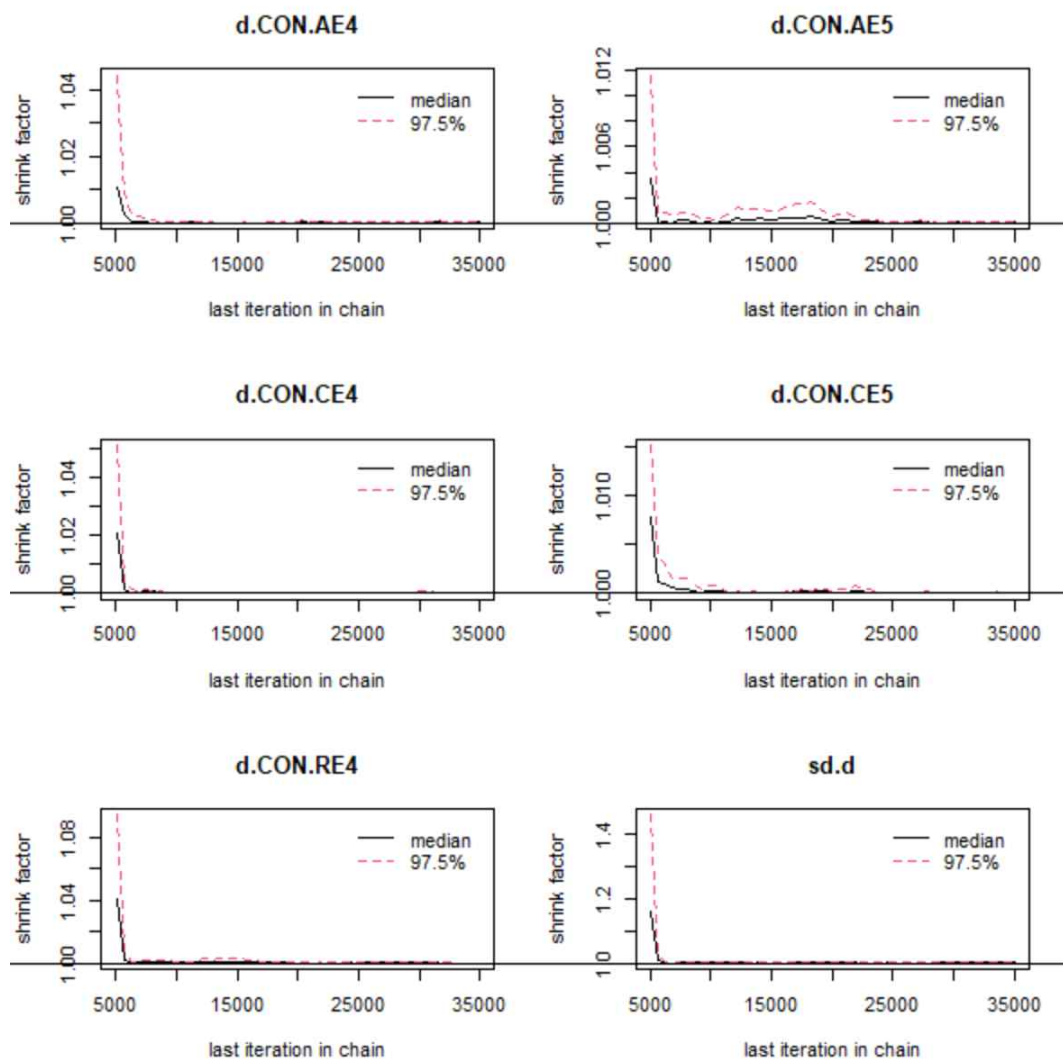


Figure 94. Gelman–Rubin plot (SBP).

④ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, 30~60분의 복합운동과 30분 이하의 유산소 운동 비교(CE5 vs AE4)는 0.73755, 30분 이하의 저항운동과 30분 이하의 유산소 운동 비교(RE4 vs AE4)는 0.52345, 30분 이하의 저항운동과 30~60분 유산소 운동 비교(RE4 vs AE5)는 0.7731667, 30분 이하의 저항운동과 30~60분 복합운동 비교(RE4 vs CE5)는 0.7582167로 모든 P값에서 유의차가 발생하지 않아 일관성이 지지 되었다.

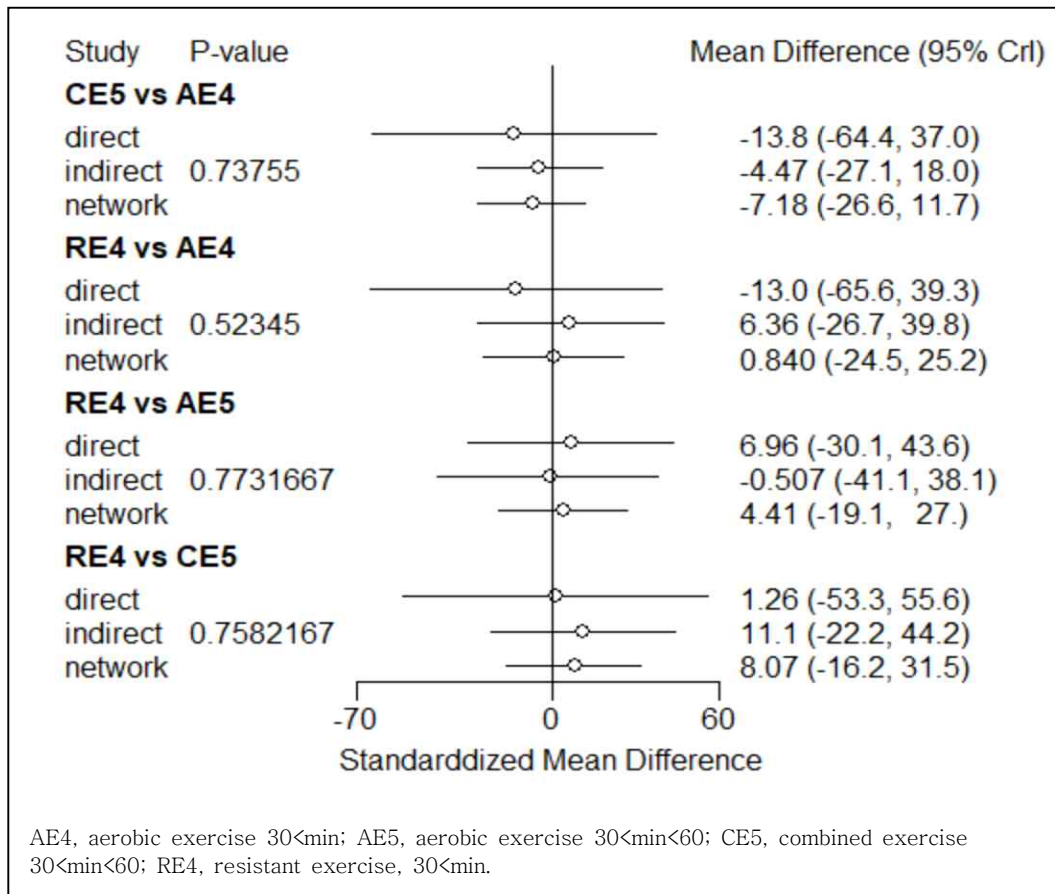


Figure 95. Forest plot of consistency model(SBP).

⑤ 숲 그림(network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위해 Forest plot에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 30~60분의 복합운동(CE5), 30분 이하의 복합운동(CE4), 30~60분의 유산소 운동(AE5), 30분 이하의 유산소 운동(AE4), 30분 이하의 저항운동(RE4) 순으로 효과크기가 나타나 30~60분의 복합운동(CE5)이 수축기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

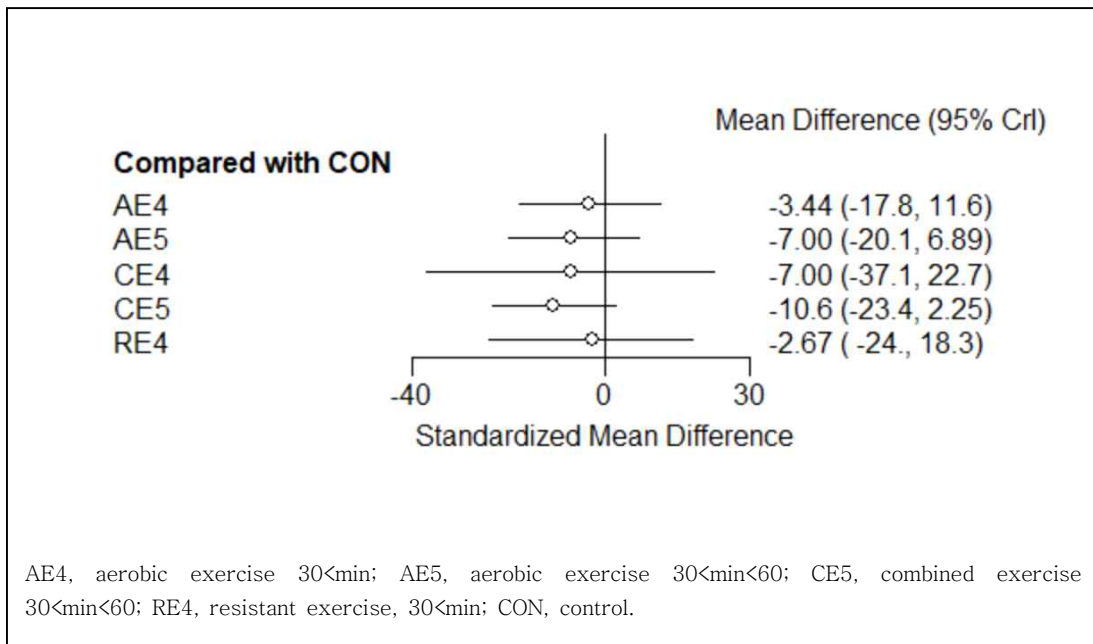


Figure 96. Forest plot of compare with control(SBP).

⑥ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability를 통해 확인한 결과, 30~60분의 복합 운동(CE5)은 33%, 30분 이하의 복합운동(CE4)은 31%, 30분 이하의 저항운동(RE4)은 12%, 30분 이하의 유산소 운동(AE4)은 7.3%, 30~60분 유산소 운동(AE5)은 15% 순으로 나타났다. 따라서, 30~60분의 복합운동 프로그램이 혈액투석 환자의 수축기 혈압에 가장 효과적인 것으로 나타났다.

Rank probability; preferred direction = -1						
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]
AE4	0.0731250000	0.1465500	0.2004500	0.2170500	0.19493333	0.16789167
AE5	0.1547833333	0.2496417	0.2528083	0.1797333	0.10570000	0.05733333
CE4	0.3180250000	0.1392250	0.1152083	0.0976000	0.10172500	0.22821667
CE5	0.3319333333	0.3130833	0.1941500	0.1013083	0.04285833	0.01666667
CON	0.0008666667	0.0133750	0.0836750	0.2519167	0.39900833	0.25115833
RE4	0.1212666667	0.1381250	0.1537083	0.1523917	0.15577500	0.27873333

Figure 97. Rank probability of exercise program(SBP).

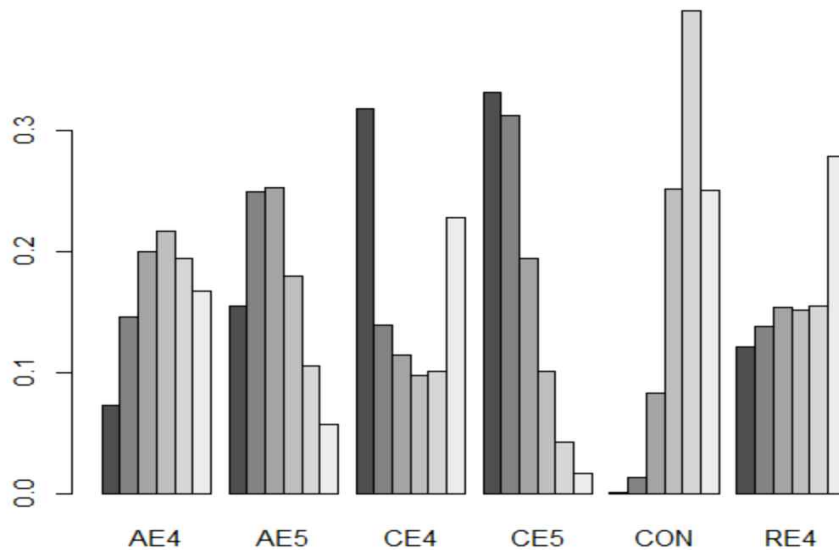


Figure 98. Rank plot of exercise program(SBP).

다. 이완기 혈압(Diastolic blood pressure)

① 네트워크 데이터 요약

운동시간에 따른 하위집단별 네트워크 메타분석의 요약은 Summary 명령어를 넣어 확인한 결과, 이완기 혈압에 관한 연구는 30분 이하의 유산소 운동(AE4)이 4편, 30~60분 유산소 운동(AE5)이 5편, 30~60분의 복합운동(CE5)이 6편, 30분 이하의 복합운동(CE4)이 1편, 30분 이하의 저항운동(RE4)이 2편으로 연구 내 2-arm은 11편, 3-arm은 1편, 4-arm은 1편, 프로그램 간 비교는 모두 9가지로 나뉘어 분석되었다.

```
$Description
[1] "MTC dataset: Bayesian NMA continuous data"

$`Studies per treatment`
AE4 AE5 CE4 CE5 CON RE4
  4   5   1   6  15   2

$`Number of n-arm studies`
2-arm 3-arm 4-arm
  13    1    1

$`Studies per treatment comparison`
  t1 t2 nr
1 AE4 CE5 1
2 AE4 CON 4
3 AE4 RE4 1
4 AE5 CON 5
5 AE5 RE4 1
6 CE4 CON 1
7 CE5 CON 6
8 CE5 RE4 1
9 CON RE4 2
```

Figure 99. Network summary(DBP).

② 네트워크 지형도(Network plot)

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램은 노드(node) 간 연결선(edge)의 굵기가 30~60분 복합운동과 대조군 비교(CE5-CON), 30~60분의 유산소 운동과 대조군 비교(AE5-CON), 30분 이하의 유산소 운동 비교와 대조군 비교(AE4-CON), 30분 이하의 저항운동과 공통대조군 비교(RE4-CON), 30분 이하의 유산소 운동과 30~60분의 복합운동 비교(AE4-CE5), 30분 이하의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE4-RE4), 30~60분의 유산소 운동과 30분 이하의 저항운동 비교(AE5-RE4), 30분 이하의 복합운동과 공통대조군 비교(CE4-CON), 30~60분의 복합운동과 30분 이하의 저항운동 비교(CE5-RE4) 순으로 나타나 30~60분의 복합운동(CE5)과 공통대조군(CON) 비교가 표본 수 및 데이터의 양이 가장 많고 정밀성이 높은 것으로 확인되었다.

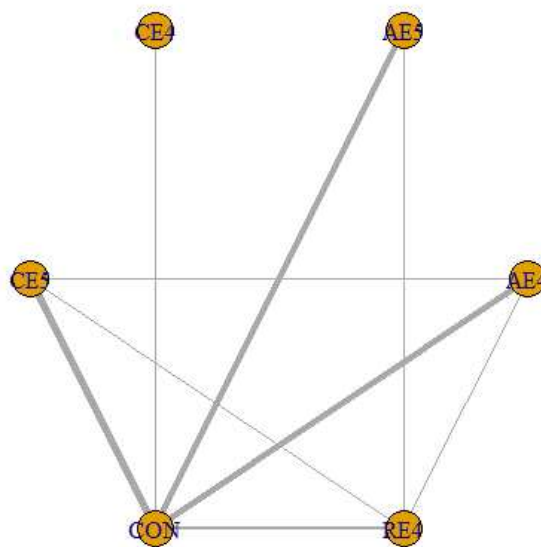


Figure 100. Network plot (DBP).

③ MCMC(Markov-chain Monte Carlo) 시뮬레이션 결과

이완기 혈압에 대한 운동 프로그램 시간에 따른 네트워크 분석은 랜덤효과 모형으로 burn in 5000회, 반복 시뮬레이션 30000회, 간격은 1로 설정하여 추출한 결과 공통대조군과 복합운동 비교(CON. CE5)의 MCMC 오차가 0.006584로 가장 정밀하게 나타났다.

```

Results on the Mean Difference scale

Iterations = 5001:35000
Thinning interval = 1
Number of chains = 4
Sample size per chain = 30000

1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
   plus standard error of the mean:

           Mean      SD Naive SE Time-series SE
d.CON.AE4 -0.2884  3.467 0.010009      0.03583
d.CON.AE5 -5.4520  2.743 0.007918      0.02328
d.CON.CE4 -3.4728  5.633 0.016262      0.03745
d.CON.CE5 -5.2530  2.281 0.006584      0.01085
d.CON.RE4  2.0148  4.342 0.012533      0.03333
sd.d       3.7742  2.427 0.007006      0.05053

2. Quantiles for each variable:

           2.5%      25%      50%      75%      97.5%
d.CON.AE4 -7.3723 -2.4373 -0.2204  1.9479  6.3460
d.CON.AE5 -10.6700 -7.1766 -5.5473 -3.8170  0.2809
d.CON.CE4 -14.9203 -6.7849 -3.4919 -0.1391  7.8405
d.CON.CE5 -9.8891 -6.4917 -5.2959 -4.0615 -0.3740
d.CON.RE4 -6.4989 -0.6419  1.9059  4.5969 11.0300
sd.d       0.2016  1.9167  3.5183  5.2310  9.3412

-- Model fit (residual deviance):

           Dbar           pD           DIC
22.48123 11.37106 33.85228

18 data points, ratio 1.249, I^2 = 24%
    
```

Figure 101. Summary of MCMC simulation(DBP).

④ MCMC 시뮬레이션 수렴 여부 진단

시뮬레이션 수렴 여부를 진단하기 위한 Trace & density plot과 Gelman-Rubin plot에서 비교적 안정적인 모습을 보여 MCMC 시뮬레이션이 잘 수렴된 것으로 판단하였다.

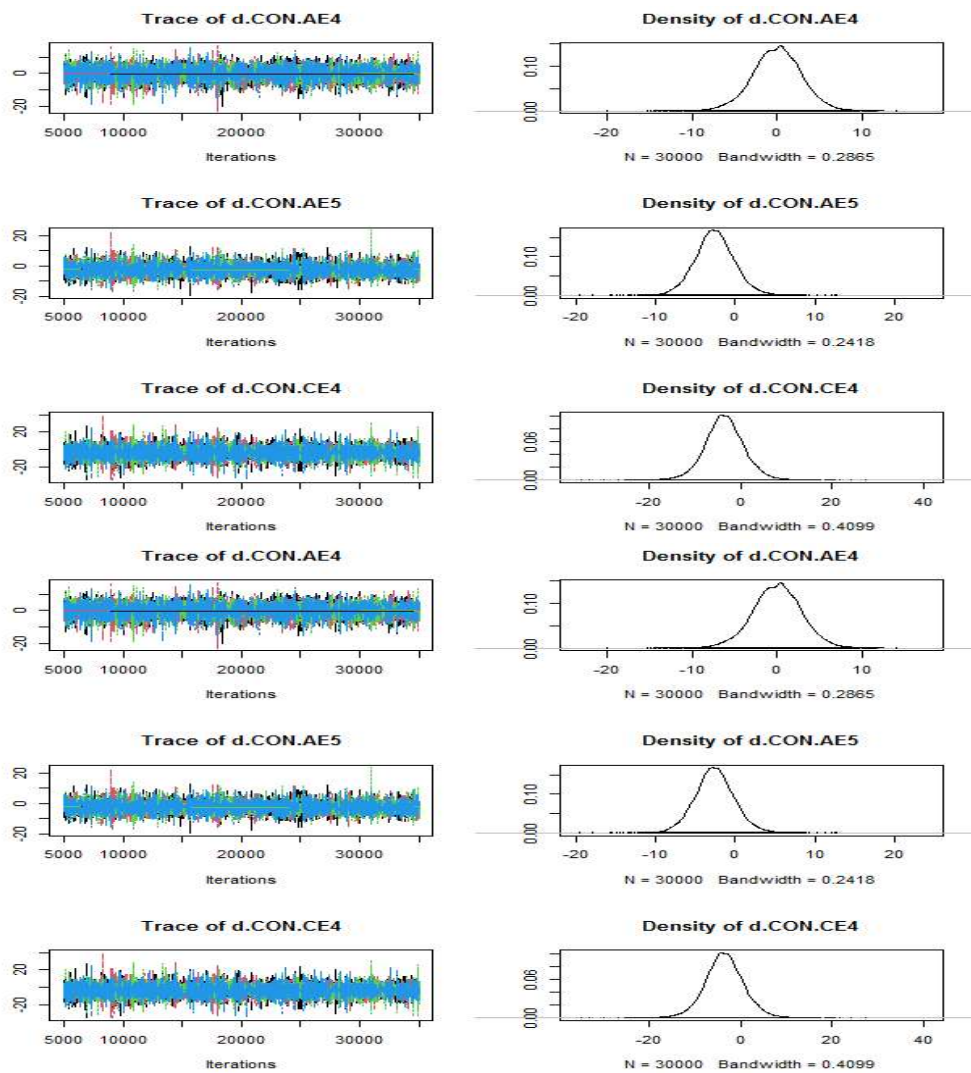


Figure 102. Trace & density plot(DBP).

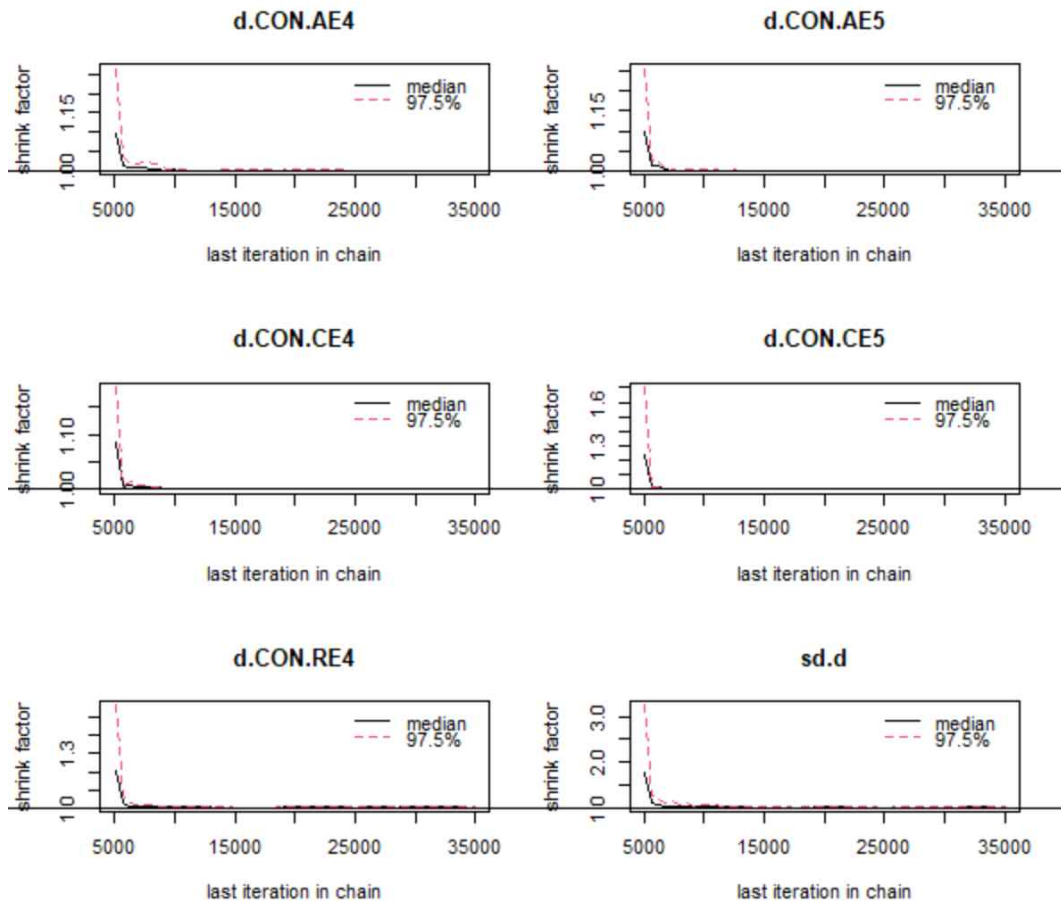


Figure 103. Gelman–Rubin plot (DBP).

⑤ 일관성 검정(Inconsistency test)

일관성 검정결과, 30~60분의 복합운동과 30분 이하의 유산소 운동 비교(CE5 vs AE4)는 0.8221667, 30분 이하의 저항운동과 30분 이하의 유산소 운동 비교(RE4 vs AE4)는 0.52685, 30분 이하의 저항운동과 30~60분의 유산소 운동 비교(RE4 vs AE5)는 0.53615, 30분 이하의 저항운동과 30~60분의 복합운동(RE4 vs CE5) 비교는 0.7268833으로 모든 P값에서 유의차가 발생하지 않아 일관성은 지지 되었다.

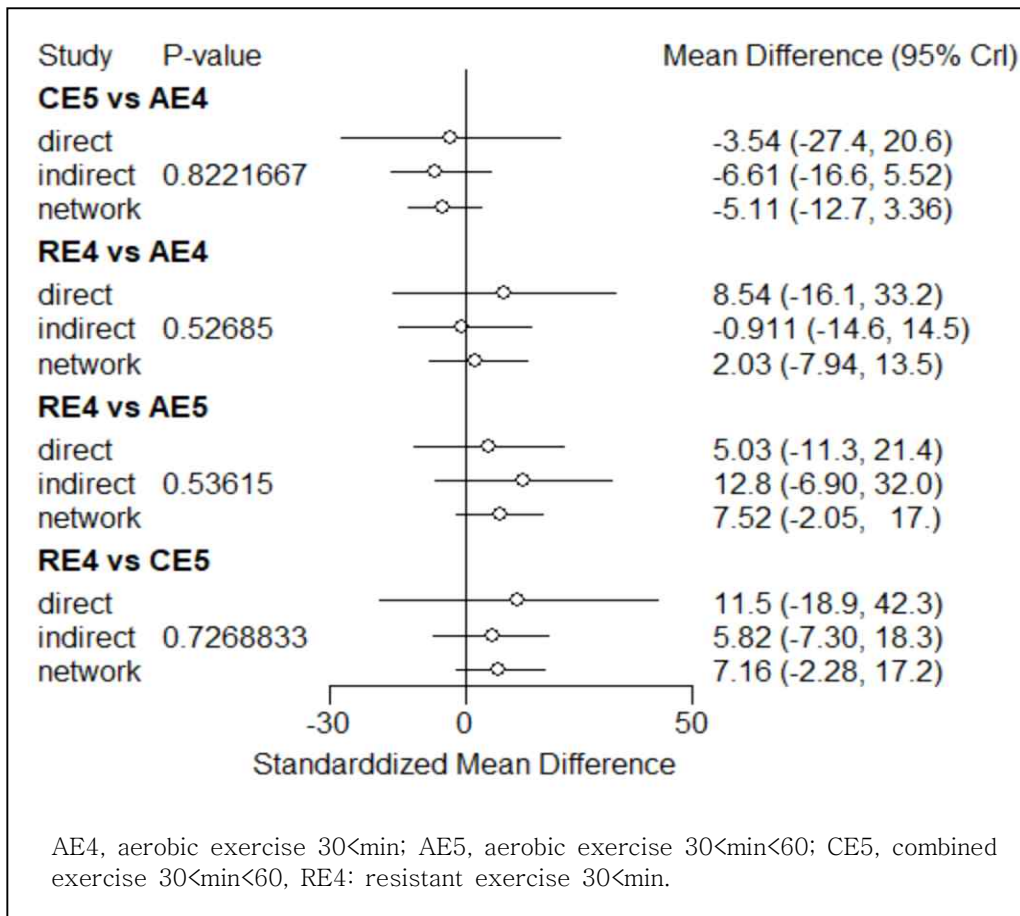


Figure 104. Forest plot of consistency model(DBP).

⑥ 숲 그림(network forest plot)

프로그램별 효과크기를 직관하기 위해 Forest plot에서 공통대조군(CON)과 비교한 결과, 30~60분의 유산소 운동(AE5), 30~60분의 복합운동(CE5), 30분 이하의 복합운동(CE4), 30분 이하의 유산소 운동(AE4), 30분 이하의 저항운동(RE4) 순으로 효과크기가 나타나 30~60분의 유산소 운동이 이완기 혈압에 가장 효과적인 것으로 확인되었다.

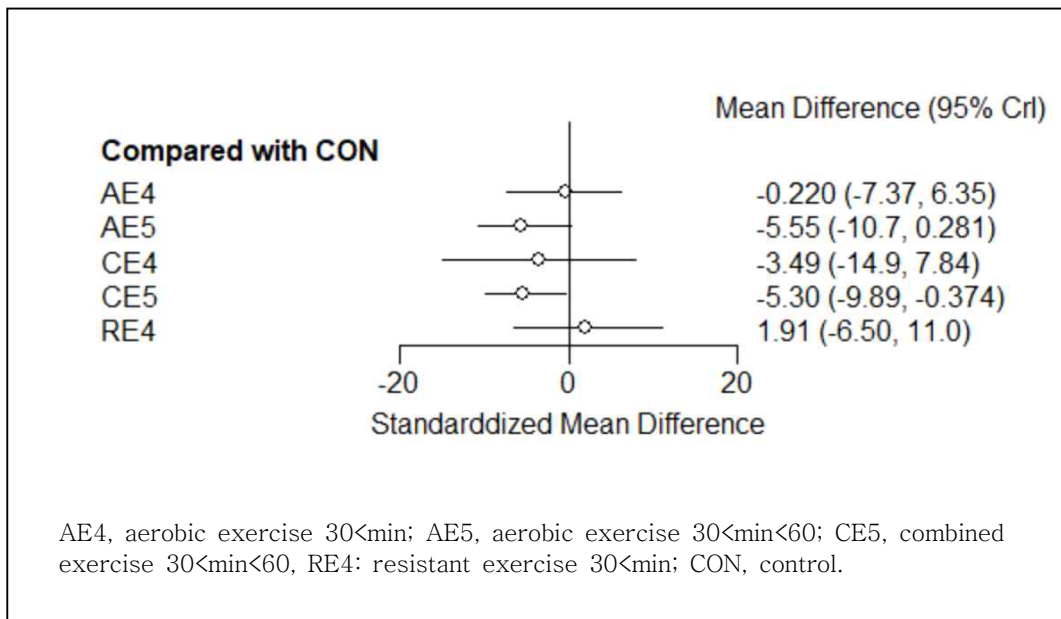


Figure 105. Forest plot of compare with control(DBP).

⑦ 비교우위 선정(program ranking)

프로그램 간 비교우위는 Rank probability를 통해 확인한 결과, 30~60분의 복합운동(CE5)은 29%, 30분 이하의 복합운동(CE4)은 26%, 30~60분의 유산소 운동(AE5)은 38%, 30분 이하의 유산소 운동(AE4)은 3.3%, 30분 이하의 저항운동(RE4)은 1.7% 순으로 나타났다. 분석결과, 30~60분의 유산소 운동 프로그램이 우선순위로 나타났으나 30~60분의 복합운동 프로그램이 정밀성이 가장 높고 대상자 수도 많아 더 효과적인 것으로 판단하였다.

Rank probability; preferred direction = -1						
	[,1]	[,2]	[,3]	[,4]	[,5]	[,6]
AE4	0.0334250000	0.06988333	0.16545833	0.25187500	0.25504167	0.224316667
AE5	0.3860500000	0.32977500	0.19965833	0.06072500	0.01842500	0.005366667
CE4	0.2626333333	0.15144167	0.23745833	0.12218333	0.10965833	0.116625000
CE5	0.2997750000	0.40964167	0.21985000	0.05316667	0.01359167	0.003975000
CON	0.0002666667	0.00560000	0.09374167	0.37258333	0.40870833	0.119100000
RE4	0.0178500000	0.03365833	0.08383333	0.13946667	0.19457500	0.530616667

Figure 106. Rank probability of exercise program(DBP).

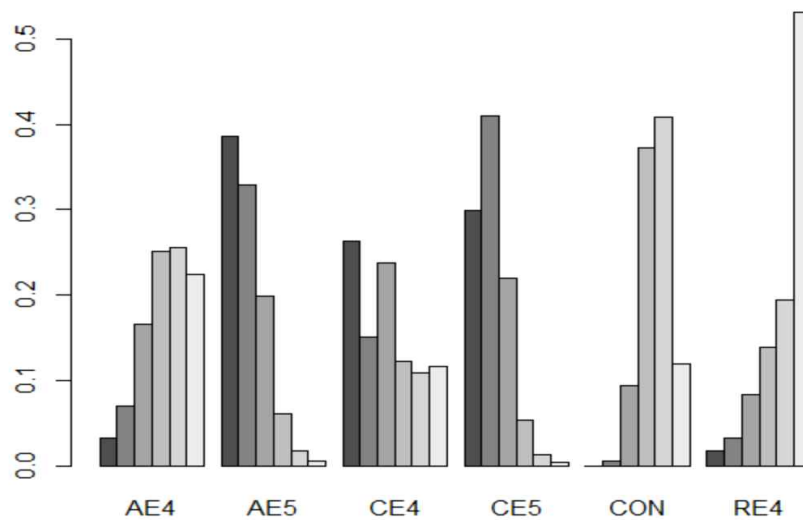


Figure 107. Rank plot of exercise program(DBP).

V. 논 의

본 연구는 국내·외 선행논문을 대상으로 체계적 문헌고찰과 네트워크 메타 분석을 통해 혈액투석 환자의 운동 프로그램이 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 직·간접비교로 분석하여 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압 관리에 필요한 보다 구체적이고 실증적인 기초자료를 제시하고자 하였다. 이를 위해 체계적 문헌고찰을 거쳐 선정된 26편의 연구 문헌에서 투석효율과 혈압에 대한 결과값을 추출하여 효과크기를 분석하였다.

1. 운동 프로그램의 효과크기

본 연구의 메타분석 결과, 전체 투석효율에 대한 운동 프로그램의 효과는 나타났으나 유의하지 않아($Z=0.45$, $P=0.65$) 하위집단별 분석을 하여 3개월 이하의 유산소 운동에서 유의한 효과가 나타난 것을 확인하였다. 이러한 결과는 선행메타분석 연구들과 비교해 볼 수 있다. 먼저, Huang 등(2019)의 메타분석 연구에서는 7편(Afshar, 2010 a, b; Cheema et al., 2007; Dobsak et al., 2012; Parsons et al., 2004; Reboredo et al., 2010; van Vilsteren et al., 2005)의 실험연구를 분석한 결과, 투석효율이 향상되었으나 유의하지는 않았고 Salhab 등(2019)의 연구에서도 5편의 실험연구(Dobsak, 2012; Parsons, 2004; Groussard, 2015; Afshar, 2010; Sakkas, 2008)를 분석한 결과, 투석효율이 운동 후에 향상되었으나 유의하지는 않았다고 보고하여 ($P=0.43$) 본 연구 결과와 일치하였다. 그러나 Sheng 등(2014)은 7편(Gianaki, 2013; Reboredo, 2010; Parsons, 2006; Van Vilsteren, 2005; Mohseni, 2013; Afshar, 2010 a; Afshar, 2010 b)의 실험연구를 분석한 결과, 투석효율이 0.27(95% CI=0.01, 0.53)로 유의한 효과($P=0.004$)가 나타났

다고 보고하였는데 이는 본 연구와는 상반된 결과이다. 여러 연구(Hakim et al., 1994; Collins et al., 1994; Hell et al., 1996; Port et al., 2002)에 따르면 투석 적절도(Kt/V)로 측정된 투석효율의 향상은 환자의 사망률을 감소시키는 것으로 보고되고 있는데 그 기준이 되는 투석 적절도의 목표 기준은 1.25 이상이다. 또한, 투석효율은 환자의 성별이나 체질량에 의해 영향을 받는데 저체중의 여성 환자에서 더 효율적인 투석이 이루어지며(Depner et al., 2004; Spalding et al., 2008) 투석 적절도가 1.6~1.8일 때 가장 효과적이고 1.8 이상에서는 별다른 이점을 찾기 어렵다고 보고되고 있다(Miller et al., 2010). 본 연구에서 분석된 연구들에서 제시한 결과값을 살펴보면 Afshar 등(2010)과 Mohseni 등(2013)의 연구에서만 투석 적절도 1.2 이하인 대상자를 선정하여 그 효율을 비교하여 운동을 통해 향상된 결과를 제시하고 있고 그 외 다른 문헌들에서는 비교적 투석효율이 좋은 대상자를 선정하여 결과들을 보고하고 있다. 따라서, 투석효율에 대한 운동 프로그램 효과의 신뢰성을 확보하기 위해서는 투석 적절도 기준에 따라 대상자를 구분하여 운동 프로그램을 적용하는 것이 바람직하며 성별이나 체질량도 투석효율과 밀접한 관련이 있는 만큼 이에 대한 기준을 정하여 프로그램을 적용하는 것이 무엇보다 중요한 것으로 생각된다. 아울러, 본 연구에서 투석효율은 3개월 이하의 유산소 운동($P=0.02$)에서 유의한 효과가 나타났고 운동시간에 대해서는 유의한 효과가 나타나지 않았는데 이러한 결과는 다른 메타분석 연구(Huang et al., 2019)와는 상이하였다. Huang 등(2019)은 운동유형에 따른 분석에서 유의한 효과가 없었는데 그 원인으로 짧은 운동시간과 적은 운동 빈도를 제시하고 있다. 그러므로 투석효율에 대한 운동 프로그램의 효과는 대상자 선정과 운동유형에 대한 신중한 설계가 요구되며 이러한 운동 프로그램을 토대로 활발한 연구가 이루어진 후 그 결과를 더 주시하여야 하겠다.

한편, 본 연구 결과, 전체 수축기·이완기 혈압에 대한 운동 프로그램의 효

과는 유의하게 나타났고($Z=2.36$, $P=0.02$) 하위집단별 분석에서는 회당 30~60분, 3~6개월의 복합운동에서 유의한 효과가 나타났다. 투석환자들에게서 가장 큰 위험요인은 부정맥, 심근경색, 고혈압 등으로 인한 심혈관 질환 증상의 발현인데 운동을 통해 이를 조절할 수 있다(Sheng et al., 2014). 특히, 수축기 혈압은 운동하지 않은 환자들에 비해 운동한 환자들에서 운동 후 1시간 후부터 13~15% 정도 낮아지는 것으로 나타나 운동 프로그램의 안정성과 효과성을 잘 반영하고 하고 있다(Dungey et al., 2015). 또, Qiu 등(2017)은 9편의 실험연구를 분석하여 혈액투석 환자의 혈압이 4.46mmHg(95% CI -9.11, -0.01)가 낮아졌고 하위집단별 분석에서는 40~50대 환자의 혈압(-6.07, 95% CI=-10.37, -1.78)이 유의하게 낮아졌다고 보고하였다($P=0.006$). Huang 등(2019)의 메타분석 연구에서는 7편의 연구(Deligiannis et al., 1999 a, b; Koh et al, 2010 a, b; Ouzouni et al, 2009; Toussaint et al., 2008; van Vilsteren et al., 2005)에서 혈압이 개선되었다고 보고하고 있어 본 연구의 결과와 유사한 것을 알 수 있었다. 단, 본 연구 결과에서 혈액투석 환자의 혈압에 대한 운동 프로그램 효과는 3~6개월, 30~60분 정도 실시했을 때 효과가 나타나므로 보다 장기적이고 규칙적인 프로그램이 반드시 요구되는 것을 알 수 있었다.

이와 같은 결과로 미루어 볼 때, 혈액투석 환자의 투석효율 향상과 혈압 개선에 운동 프로그램은 효과가 있는 것으로 판단된다. 본 연구에서 메타분석한 문헌 수를 살펴볼 때 투석효율은 19편, 혈압은 18편으로 선행메타분석 연구들과 비교하면 비교적 많은 실험연구를 분석한 것에 의의가 있는데 투석효율에 대한 운동 효과는 향후 활발한 연구를 통해 그 결과를 더 주시하여야 하겠다. 혈액투석 환자의 혈압에 대한 운동 효과는 복합운동에서 유의한 효과가 나타났으며 운동 기간과 시간에 따른 하위집단별 분석에서도 유의한 효과가 있는 것으로 나타나 1회 30~60분, 3~6개월 정도의 복합운동이 가장 효과적

인 것을 확인하였다. 이러한 결과는 선행연구와 비교해 볼 때 하위집단별 분석을 수행하여 더욱 구체적이고 실증적인 근거를 제시하였다. 그러나 선행메타분석 연구(Huang et al., 2019)에서는 투석효율은 6편, 혈압은 7편의 연구만을 분석하여 유의한 효과가 없는 것으로 보고하고 있어 충분한 결과를 반영하기에는 너무 적은 수의 문헌을 분석한 결과라 생각된다.

결론적으로 본 연구의 직접비교(pairwise Meta-analysis)결과, 혈액투석 환자의 투석효율에 대한 운동 프로그램 효과는 3개월 정도의 유산소 운동이, 혈압에 대한 운동 프로그램 효과는 1회 30~60분, 3~6개월의 복합운동 프로그램이 가장 효과적인 것을 알 수 있었다.

2. 운동 프로그램의 네트워크 메타분석

운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 전반적인 효과에 대해서는 전통적인 메타분석으로 분석하여 확인하였다. 그러나 직접비교만으로는 운동 프로그램 간의 간접비교나 가장 큰 영향을 주는 요인을 찾아내는 것은 불가능하다. 따라서, 본 연구에서는 직접비교로 얻은 결과와 공통대조군을 활용하여 프로그램 간 간접비교 효과와 우선순위를 동시에 분석하였다. 프로그램 간 우선순위를 알아내는 것은 향후 실험연구에 있어 어떤 프로그램을 설정할 것인가에 대해 더욱 구체적이고 실증적인 근거를 제시해 줄 수 있으므로 매우 가치 있는 분석이라 하겠다.

운동 프로그램의 네트워크 메타분석 결과, 혈액투석 환자의 투석효율 향상을 위해 1회 30~60분, 3개월 정도의 유산소 운동을 적용하였을 때 가장 효과적일 확률이 높은 것으로 나타났다. 그러나 투석효율에 대한 운동 프로그램 효과는 아직 단언하기에는 이르다. 투석효율은 투석 첫 두 시간 동안 혈청 요소 제거(Kt/V) 및 투석액 요소 제거(dialysate urea clearance, DUC)로 측

정된다(Parsons et al., 2004). 즉, Kt/V는 체수분이나 혈장 막에 분포하고 있는 용질인 요소 제거율을 기반으로 하고 있어 운동 효과를 모두 반영하기에는 한계가 있다는 것이다. 이러한 한계점을 고려하여 Parsons 등(2004)과 Orcy 등(2014)의 연구에서는 운동 효과를 검증하기 위해 요소보다 더 친수성이거나 분자량이 큰 용질들의 제거를 측정하여 평가하였는데 매우 긍정적인 효과를 확인하였다. 특히, Parsons 등(2004)의 연구에서는 12명의 환자에게 유산소 운동을 시행한 후 매주 인산염 제거를 측정하여 비교한 결과, 운동한 환자에서 유의한 효과가 있는 것으로 나타나 투석시간과 운동 증가가 투석시 인산염의 제거를 증가시키고 정기적으로 인산염을 조절할 수 있는 것으로 보고하였다. 아울러, 본 연구 결과 중 투석효율에 3개월 이하의 저항운동 효과는 34.1%로 값이 크게 나타나 효과적인 것처럼 보이나 단 1편의 문헌의 결과값이 과대평가된 것으로 판단하여 결과로 인정하지 않았다.

또한, 운동 프로그램의 네트워크 메타분석 결과, 혈액투석 환자의 수축기·이완기 혈압에는 1회 30~60분, 3~6개월 정도의 복합운동을 적용하였을 때 가장 효과적일 확률이 높은 것으로 나타났다.

말기 신장 질환자의 생존 예측지표가 운동 능력인 만큼 신체 수행능력 향상과 혈압조절은 매우 중요한 사안이다(Sietsema et al., 2004). Redondo 등(2021)과 Bundy 등(2017)의 네트워크 메타분석에 의하면 각각 22편과 42편의 연구에서 운동 프로그램을 통해 동맥경화를 줄이고 혈압을 감소시키는 결과를 얻었으며 이는 심혈관 질환의 위험률을 낮추는 것과 직결된다고 보고하고 있다. 따라서, 혈압에 관한 본 연구 결과는 혈액투석 환자의 심혈관 질환의 예측지표인 신체 수행능력과 혈압에 대한 운동 효과를 잘 반영함으로써 환자의 혈압 관리에 필요한 구체적인 근거가 될 것이다. 이는 Sheng 등(2014), Kouidi 등(2009), Ouzouni 등(2009)의 연구 결과와도 유사하였는데 특히, Sheng 등(2014)의 연구에서는 체력이 약한 혈액투석 환자에게 있어 6개월

이상의 장기적인 운동 프로그램이 효과적이라고 보고하였다. 또, Scapini 등 (2019)도 466명의 혈액투석 환자를 대상으로 한 실험연구 15편을 네트워크 메타분석한 결과, 유산소 운동은 투석효율에, 복합운동은 혈압 개선에 매우 효과적이라고 보고하여 본 연구와 유사한 결과를 보고하였다. 그러나 이 연구에서도 운동시간이나 기간과 같은 운동 프로그램설정에 꼭 필요한 세부적인 사항은 분석하지 않아 구체적인 근거를 제시하지 못하여 본 연구와 비교하는 데 어려움이 있었다. 따라서, 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 대한 운동 프로그램의 효과를 규명하기 위해서는 향후 혈액투석 환자를 대상으로 한 실험연구와 네트워크 메타분석 연구가 더욱 활발히 이루어져야 할 것으로 생각된다. 아울러, 본 연구 결과 중 운동시간에 따른 하위집단별 분석에서 이완기 혈압에는 30~60분의 유산소 운동이 가장 효과적인 것으로 나타났으나 2편의 문헌(Lee, 2001; Liao, 2016)에서 얻은 결과값이 매우 편향되어 있고 30~60분의 복합운동이 문헌 수와 대상자 수가 많아 정밀성이 높게 나타났으며 전체 유형별 분석에서도 복합운동이 67% 우선순위가 있는 것으로 확인되어 복합운동이 더 효과적인 것으로 판단하였다.

이상의 결과와 같이 본 연구의 직접비교에서 나타나지 않았던 투석효율에 대한 운동 프로그램의 기간과 시간에 대한 효과를 밝혀낸 것처럼, 본 네트워크 메타분석 연구는 직접비교 분석에서 얻을 수 없었던 결과들을 네트워크 메타분석을 통해 투석효율 향상과 혈압 개선에 필요한 운동 프로그램의 시간 및 기간과 같은 구체적인 방법과 근거를 찾고 정확한 순위 확률을 구해 향후 실험연구들의 운동 프로그램 적용 방향을 제시하였다.

VI. 결론 및 제언

1. 결론

본 연구는 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 미치는 효과를 규명하고 실증적인 근거를 제시하기 위해 체계적 문헌고찰을 거쳐 전통적인 메타분석과 네트워크 메타분석을 동시에 수행하였다.

본 연구의 결과는 다음과 같이 요약할 수 있다.

첫째, 직접비교인 메타분석 결과, 혈액투석 환자의 투석효율에는 유의한 효과가 나타나지 않았고 수축기·이완기 혈압에는 유의한 효과가 나타났다.

둘째, 하위집단별 분석결과, 운동 프로그램 유형에 따른 분석에서 투석효율에는 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 복합운동이 효과적인 것으로 나타났다. 또, 운동 프로그램 기간에 따른 분석에서 투석효율에는 3개월 이하의 운동 프로그램이, 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월의 운동 프로그램이 유의한 효과가 있었으며 운동 프로그램 시간에 따른 분석에서 투석효율에는 유의한 효과가 나타나지 않았고 수축기·이완기 혈압에는 30~60분의 운동 프로그램이 유의한 효과가 있었다.

셋째, 네트워크 메타분석 결과, 투석효율에는 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았고 일관성이 지지되었다.

넷째, 하위집단별 네트워크 메타분석 결과, 운동 프로그램의 기간에 따른 분석에서 투석효율에는 3개월 이하의 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월의 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았다. 또한, 운동 프로그램의 시간에 따른 분석에서 투석효율에는 30~60분의 유산소 운동이, 수축기·이완기 혈압에는 30~60분의 복합운동이 최상의 운동 프로그램일 확률이 가장 높았다.

위와 같이 직접비교인 메타분석과 네트워크 메타분석에서 투석효율에는 3개월 이하, 30~60분의 유산소 운동이 효과적이며 수축기·이완기 혈압에는 3~6개월, 1회 30~60분의 복합운동이 가장 효과적인 것으로 나타났다.

따라서, 향후 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압 관리를 위한 운동 프로그램은 이러한 근거를 바탕으로 유산소 운동이 30분 이상 포함된 복합운동을 주 3회, 1회 30~60분, 3~6개월 정도 시행하도록 설정하는 것이 가장 바람직할 것이다.

2. 제언

본 연구에서는 연구의 한계점과 제언을 다음과 같이 제시하였다.

첫째, 분석에 포함된 문헌들의 실험연구는 불확실하거나 비뚤림 위험이 존재하므로 본 연구의 결과를 일반화하기에는 다소 어려움이 있을 수 있다. 그러나 직·간접 비교를 통해 운동 효과를 분석하여 혈액투석 환자에게 알맞은 최상의 확률을 가진 프로그램을 제시한 것은 큰 의의가 있다.

둘째, 운동 시기와 빈도에 대한 하위집단별 분석은 따로 수행하지 않았다. 이는 본 연구에 포함된 26편의 문헌 중 3편(Deligiannis, 1999; Frih, 2017; Tsuyuki, 2003)을 제외한 대부분 문헌이 혈액투석 중, 주 3회의 운동 프로그램을 적용하고 있어 시기와 빈도를 나누어 분석할 필요가 없었기 때문이다. 따라서, 향후 다양한 운동 프로그램을 기반으로 운동 시기나 빈도가 투석효율과 혈압에 미치는 효과에 대해 알아볼 필요가 있다.

셋째, 본 연구는 연구자가 정한 검색어, 검색 기간, 데이터베이스와 선정기준에 따라 문헌을 선정하였으므로 분석에 포함되지 않은 문헌이 존재할 수 있다.

넷째, 혈액투석 환자의 투석효율과 혈압에 대한 네트워크 메타분석 연구가 부족하여 다양한 비교 분석이 어려웠다. 향후 혈액투석 환자를 대상으로 한 실험연구와 더불어 네트워크 메타분석이 더 활발히 진행된다면 운동 프로그램에 대한 신뢰성을 확보하고 일반화할 수 있는 기틀을 마련하게 될 것이다.

참 고 문 헌

- 김달호 (2014). (R과 WinBUGS를 이용한) 메타분석, 자유아카데미.
- 김달호 (2018). (R을 이용한) 통계계산. 파주: 자유아카데미.
- 김달호, 장은진, 황진섭 (2016). (R과 WinBUGS를 이용한)메타분석.
- 장재희, 門川俊明 (2013). (레지던트를 위한) 혈액투석 첫걸음. 서울: 군자.
- 심성률 (2019). (의학·보건학 연구자를 위한)R 메타분석. 서울: 한나래 아카데미.
- 이재영 (2001). 비 투석일 운동 프로그램이 혈액투석 환자의 심폐기능에 미치는 영향. 학위논문(석사), 한국체육대학교 대학원.
- 이지연 (2009). 혈액투석 중 복합운동프로그램이 체력 및 혈압·동맥경화에 미치는 영향: 혈액투석 환자를 대상으로. 학위논문(석사), 성신여자대학교 대학원.
- 이지연 (2016). 말기신부전 환자를 위한 운동 처방의 실증적 연구 : 혈액투석 환자를 대상으로. 학위논문(박사). 서울: 성신여자대학교 일반대학원.
- 오성삼 (2002). 메타분석 이론과 실제. 서울: 건국대학교 출판부.
- 최은아 (2014). 혈액투석 중 유산소 운동과 저항성 운동을 결합한 운동 프로그램이 투석 적절도에 미치는 효과. 학위논문(석사). 울산대학교 산업대학원.
- 황성동 (2014). (알기 쉬운) 메타분석의 이해=Meta analysis. 서울: 학지사.
- 황성동 (2016). (free software를 활용한)메타분석: OpenMeta, R, Revman을 중심으로. 대구: 경북대학교 출판부.

- 황성동, 심성률 (2018). 메타분석: forest plot에서 네트워크 메타분석까지.
서울: 한나래 아카데미.
- Abreu, C.C., Cardozo, L.F.M.F., Stockler-Pinto, M.B., Esgalhado, M.,
Barboza, J.E., Frauches, R., Mafra, D. (2017). Does
resistance exercise performed during dialysis modulate Nrf2
and NF- κ B in patients with chronic kidney disease? *Life Sci*
188, 192-197.
- Afshar, R., Shegarfy, L., Shavandi, N., Sanavi, S. (2010). Effects of
aerobic exercise and resistance training on lipid profiles and
inflammation status in patients on maintenance hemodialysis.
Indian J Nephrol 20, 185-189.
- Agarwal, R. (2010). Blood pressure and mortality among hemodialysis
patients. *Hypertension* 55, 762-768.
- Agarwal, R., Andersen, M.J., Bishu, K., Saha, C. (2006). Home blood
pressure monitoring improves the diagnosis of hypertension
in hemodialysis patients. *Kidney Int* 69, 900-906.
- Agarwal, Rajiv, Brim, N.J., Mahenthiran, J., Andersen, M.J., Saha, C. (2006).
Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a
superior determinant of left ventricular hypertrophy.
Hypertension 47, 62-68.
- Agarwal, R., Lewis, R.R. (2001). Prediction of hypertension in chronic
hemodialysis patients. *Kidney Int* 60, 1982-1989.
- Agarwal, R., Nissenson, A.R., Battle, D., Coyne, D.W., Trout, J.R.,
Warnock, D.G. (2003). Prevalence, treatment, and control of
hypertension in chronic hemodialysis patients in the United

- States. *Am J Med* 115, 291-297.
- Anavekar, N.S., McMurray, J.J.V., Velazquez, E.J., Solomon, S.D., Kober, L., Rouleau, J.-L., White, H.D., Nordlander, R., Maggioni, A., Dickstein, K., Zelenkofske, S., Leimberger, J.D., Califf, R.M., Pfeffer, M.A. (2004). Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351, 1285-1295.
- Anderson, J.E., Boivin, M.R., Hatchett, L. (2004). Effect of exercise training on interdialytic ambulatory and treatment-related blood pressure in hemodialysis patients. *Ren Fail* 26, 539-544.
- Anees, M., Malik, M.R., Abbasi, T., Nasir, Z., Hussain, Y., Ibrahim, M. (2014). Demographic factors affecting quality of life of hemodialysis patients – Lahore, Pakistan. *Pak J Med Sci* 30, 1123-1127.
- Avesani, C.M., Trolonge, S., Delaval, P., Baria, F., Mafra, D., Faxn-Ingving, G., Chauveau, P., Teta, D., Kamimura, M.A., Cuppari, L., Chan, M., Heimbrger, O., Fouque, D. (2012). Physical activity and energy expenditure in haemodialysis patients: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 27, 2430-2434.
- Bernard, R., Borokhovski, E. (2009). Effect size calculation for meta-analysis, in: *Campbell Colloquium*.
- Beyne, J. (2010). Meta-Analysis: An Introductory Overview, in: *Cochrane and Campbell Joint Colloquium in Keystone, CO*.

- Borzou, S.R., Gholyaf, M., Zandiha, M., Amini, R., Goodarzi, M.T., Torkaman, B. (2009). The effect of increasing blood flow rate on dialysis adequacy in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 20, 639-642.
- Bucher, H.C., Guyatt, G.H., Griffith, L.E., Walter, S.D. (1997). The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50, 683-691.
- Bundy, J.D., Li, C., Stuchlik, P., Bu, X., Kelly, T.N., Mills, K.T., He, H., Chen, J., Whelton, P.K., He, J. (2017). Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality. *JAMA Cardiol* 2, 775-781.
- Caldwell, D.M., Ades, A.E., Higgins, J.P.T. (2005). Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 331, 897-900.
- Cavero-Redondo, I., Deeks, J.J., Alvarez-Bueno, C., Jolly, K., Saz-Lara, A., Price, M., Pascual-Morena, C., Martínez-Vizcaíno, V. (2021). Comparative effect of physical exercise versus statins on improving arterial stiffness in patients with high cardiometabolic risk: A network meta-analysis. *PLOS Medicine* 18, e1003543.
- Cheema, B., Abas, H., Smith, B., O' Sullivan, A., Chan, M., Patwardhan, A., Kelly, J., Gillin, A., Pang, G., Lloyd, B., Fiatarone Singh, M. (2007). Randomized controlled trial of

- intradialytic resistance training to target muscle wasting in ESRD: the Progressive Exercise for Anabolism in Kidney Disease (PEAK) study. *Am J Kidney Dis* 50, 574-584.
- Cheema, B.S.B., Singh, M.A.F. (2005). Exercise training in patients receiving maintenance hemodialysis: a systematic review of clinical trials. *Am J Nephrol* 25, 352-364.
- Chobanian, A.V., Bakris, G.L., Black, H.R., Cushman, W.C., Green, L.A., Izzo, J.L., Jones, D.W., Materson, B.J., Oparil, S., Wright, J.T., Roccella, E.J., National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003). The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 289, 2560-2572.
- Chou, J.A., Kalantar-Zadeh, K., Mathew, A.T. (2017). A brief review of intradialytic hypotension with a focus on survival. *Semin Dial* 30, 473-480.
- Chou, J.A., Streja, E., Nguyen, D.V., Rhee, C.M., Obi, Y., Inrig, J.K., Amin, A., Kovesdy, C.P., Sim, J.J., Kalantar-Zadeh, K. (2018). Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 33, 149-159.
- Chou, J.A., Streja, E., Nguyen, D.V., Rhee, C.M., Obi, Y., Inrig, J.K.,

- Amin, A., Kovesdy, C.P., Sim, J.J., Kalantar-Zadeh, K., 2018b. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 33, 149-159.
- Chung, Y.-C., Yeh, M.-L., Liu, Y.-M. (2017). Effects of intradialytic exercise on the physical function, depression and quality of life for haemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Clin Nurs* 26, 1801-1813.
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic press.
- Coleman, C.I., Phung, O.J., Cappelleri, J.C., Baker, W.L., Kluger, J., White, C.M., Sobieraj, D.M. (2012). Use of Mixed Treatment Comparisons in Systematic Reviews, *AHRQ Methods for Effective Health Care*. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD).
- Collins, A.J., Ma, J.Z., Umen, A., Keshaviah, P. (1994). Urea Index and Other Predictors of Hemodialysis Patient Survival. *American Journal of Kidney Diseases* 23, 272-282.
- Cronin, R., Henrich, W. (2013). Kt/V and the adequacy of hemodialysis. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/ktv> and the adequacy of hemodialysis.
- Daul, A., Schäfers, R., Daul, K., Philipp, T. (2004). Exercise during hemodialysis. *Clinical nephrology* 61 Suppl 1, S26-30.
- Deeks, J.J., Higgins, J.P., Altman, D.G. (2019). *Analysing data and*

- undertaking meta-analyses, in: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 241-284.
- Deeks, J., Higgins, J.P.T., Altman, D.G. (2011). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Deeks, J.J., Higgins, J.P., Altman, D.G. (2019). Analysing data and undertaking meta-analyses, in: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 241-284.
- Deligiannis, A., Kouidi, E., Tassoulas, E., Gigis, P., Tourkantonis, A., Coats, A. (1999). Cardiac effects of exercise rehabilitation in hemodialysis patients. *Int J Cardiol* 70, 253-266.
- DePaul, V., Moreland, J., Eager, T., Clase, C.M. (2002). The effectiveness of aerobic and muscle strength training in patients receiving hemodialysis and EPO: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 40, 1219-1229.
- Depner, T., Daugirdas, J., Greene, T.O.M., Allon, M., Beck, G., Chumlea, C., Delmez, J., Gotch, F., Kusek, J., Levin, N. (2004). Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney international* 65, 1386-1394.
- Dias, S., Sutton, A.J., Ades, A.E., Welton, N.J. (2013). Evidence synthesis for decision making 2: a generalized linear

modeling framework for pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Med Decis Making* 33, 607-617.

Diaz-Buxo, J.A., Lowrie, E.G., Lew, N.L., Zhang, H., Lazarus, J.M. (2000). Quality-of-life evaluation using Short Form 36: comparison in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35, 293-300.

Dobsak, P., Homolka, P., Svojanovsky, J., Reichertova, A., Soucek, M., Novakova, M., Dusek, L., Vasku, J., Eicher, J.-C., Siegelova, J. (2012). Intra-dialytic electrostimulation of leg extensors may improve exercise tolerance and quality of life in hemodialyzed patients. *Artif Organs* 36, 71-78.

Dong, Z.J., Zhang, H.L., Yin, L.X. (2019). Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 51, 1415-1424.

Dungey, M., Bishop, N.C., Young, H.M.L., Burton, J.O., Smith, A.C. (2015). The Impact of Exercising During Haemodialysis on Blood Pressure, Markers of Cardiac Injury and Systemic Inflammation Preliminary Results of a Pilot Study. *Kidney Blood Press Res* 40, 593-604.

Efthimiou, O., Debray, T.P.A., van Valkenhoef, G., Trelle, S., Panayidou, K., Moons, K.G.M., Reitsma, J.B., Shang, A., Salanti, G., GetReal Methods Review Group. (2016). Get Real in network meta-analysis: a review of the methodology. *Res*

Synth Methods 7, 236-263.

- Esteve Simo, V., Junqué Jiménez, A., Moreno Guzmán, F., Carneiro Oliveira, J., Fulquet Nicolas, M., Pou Potau, M., Saurina Sole, A., Duarte Gallego, V., Tapia Gonzalez, I., Ramirez de Arellano, M. (2015). Benefits of a low intensity exercise programme during haemodialysis sessions in elderly patients. *Nefrologia* 35, 385-394.
- Falissard, B., Zylberman, M., Cucherat, M., Izard, V., Meyer, F. (2009). Real medical benefit assessed by indirect comparison. *Thérapie* 64, 225-232.
- Falahi, M.J., SHAHIDI, S., Farajzadegan, Z. (2008). The effect of intradialytic exercise on dialysis efficacy, serum phosphate, hemoglobin and blood pressure control and comparison between two exercise programs in hemodialysis patients. *journal of isfahan medical school(I.U.M.S)*, Volume 26, Number 89; Page(s) 152 To 161.
- Frih, B., Jaafar, H., Mkacher, W., Ben Salah, Z., Hammami, M., Frih, A. (2017). The effect of interdialytic combined resistance and aerobic exercise training on health related outcomes in chronic hemodialysis patients: the Tunisian randomized controlled study. *Frontiers in physiology* 8, 288.
- Giannaki, C.D., Sakkas, G.K., Karatzaferi, C., Hadjigeorgiou, G.M., Lavdas, E., Kyriakides, T., Koutedakis, Y., Stefanidis, I. (2013). Effect of exercise training and dopamine agonists in patients with uremic restless legs syndrome: a six-month

- randomized, partially double-blind, placebo-controlled comparative study. *BMC Nephrol* 14, 194.
- Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., Hsu, C. (2004). Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351, 1296-1305.
- Gomes Neto, M., de Lacerda, F.F.R., Lopes, A.A., Martinez, B.P., Saquetto, M.B. (2018). Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 32, 1189-1202.
- Gotch, F.A., Sargent, J.A. (1985). A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 28, 526-534.
- Gottschalk, C.W., Fellner, S.K. (1997). History of the science of dialysis. *Am J Nephrol* 17, 289-298.
- Group, B.M.J.P. (1998). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317, 713-720.
- Groussard, C., Rouchon-Isnard, M., Coutard, C., Romain, F., Malardé, L., Lemoine-Morel, S., Martin, B., Pereira, B., Boisseau, N. (2015). Beneficial effects of an intradialytic cycling training program in patients with end-stage kidney disease. *Appl Physiol Nutr Metab* 40, 550-556.
- Hajal, J., Joubran, N., Sleilaty, G., Chacra, D., Saliba, Y., Assaad, S.,

- Chelala, D., Fares, N. (2019). Intradialytic hypotension: beyond hemodynamics. *Physiol Res* 68, 793-805.
- Hakim, R.M. (1990). Assessing the adequacy of dialysis. *Kidney Int* 37, 822-832.
- Heiwe, S., Jacobson, S.H. (2011). Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD003236.
- Held, P.J., Port, F.K., Wolfe, R.A., Stannard, D.C., Carroll, C.E., Daugirdas, J.T., Bloembergen, W.E., Greer, J.W., Hakim, R.M. (1996). The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney International* 50, 550-556.
- Henrique, D.M.N., Reboredo, M. de M., Chaoubah, A., Paula, R.B. de. (2010). Aerobic exercise improves physical capacity in patients under chronic hemodialysis. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 94, 823-828.
- Higgins, J. & Green, S. (2011). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*, The cochrane collaboration. Retrieved from <http://handbook.cochrane.org/>.
- Higgins, J.P., Whitehead, A. (1996). Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med* 15, 2733-2749.
- Higgins, J.P.T., Altman, D.G., Gøtzsche, P.C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A.D., Savovic, J., Schulz, K.F., Weeks, L., Sterne, J.A.C., Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343,

d5928.

- Higgins, J.P.T., Jackson, D., Barrett, J.K., Lu, G., Ades, A.E., White, I.R. (2012). Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods* 3, 98-110.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327, 557-560.
- Himmelfarb, J., Ikizler, T.A. (2010). Hemodialysis. *N Engl J Med* 363, 1833-1845.
- Hompesch, C., Ma, T.-W., Neyra, J.A., Ripley, L., Xiao, G., Inrig, J., Toto, R., Van Buren, P.N. (2016). Comparison of Ambulatory Blood Pressure Patterns in Patients With Intradialytic Hypertension and Hemodialysis Controls. *Kidney Blood Press Res* 41, 240-249.
- Hörl, M.P., Hörl, W.H. (2002). Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 39, 227-244.
- Hristea, D., Deschamps, T., Paris, A., Lefrançois, G., Collet, V., Savoie, C., Ozenne, S., Coupel, S., Testa, A., Magnard, J., 2016. Combining intra-dialytic exercise and nutritional supplementation in malnourished older haemodialysis patients: Towards better quality of life and autonomy. *Nephrology (Carlton)* 21, 785-790.
- Huang, M., Lv, A., Wang, J., Xu, N., Ma, G., Zhai, Z., Zhang, B., Gao, J., Ni, C. (2019). Exercise Training and Outcomes in

- Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 50, 240-254.
- Hutton, B., Catalá-López, F., Moher, D. (2016). The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc)* 147, 262-266.
- Inrig, J., Oddone, E., Hasselblad, V., Gillespie, B., Patel, U., Reddan, D., Toto, R., Himmelfarb, J., Winchester, J., Stivelman, J., Lindsay, R., Szczech, L. (2007). Association of intradialytic blood pressure changes with hospitalization and mortality rates in prevalent ESRD patients. *Kidney Int* 71, 454-461.
- Inrig, J.K., Patel, U.D., Toto, R.D., Szczech, L.A. (2009). Association of Blood Pressure Increases During Hemodialysis With 2-Year Mortality in Incident Hemodialysis Patients: A Secondary Analysis of the Dialysis Morbidity and Mortality Wave 2 Study. *Am J Kidney Dis* 54, 881-890.
- Jha, V., Garcia-Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A.Y.-M., Yang, C.-W. (2013). Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 382, 260-272.
- Johansen, K.L., 1999. Physical functioning and exercise capacity in patients on dialysis. *Adv Ren Replace Ther* 6, 141-148.
- Johansen, K.L., Chertow, G.M., Ng, A.V., Mulligan, K., Carey, S., Schoenfeld, P.Y., Kent-Braun, J.A. (2000). Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary

- controls. *Kidney Int* 57, 2564-2570.
- Jung, T.-D., Park, S.-H. (2011). Intradialytic exercise programs for hemodialysis patients. *Chonnam Med J* 47, 61-65.
- Kimmel, P.L., Emont, S.L., Newmann, J.M., Danko, H., Moss, A.H. (2003). ESRD patient quality of life: symptoms, spiritual beliefs, psychosocial factors, and ethnicity. *Am J Kidney Dis* 42, 713-721.
- Kinet, J.P., Soyeur, D., Balland, N., Saint-Remy, M., Collignon, P., Godon, J.P. (1982). Hemodynamic study of hypotension during hemodialysis. *Kidney Int* 21, 868-876.
- Koh, K.P., Fassett, R.G., Sharman, J.E., Coombes, J.S., Williams, A.D. (2010). Effect of intradialytic versus home-based aerobic exercise training on physical function and vascular parameters in hemodialysis patients: a randomized pilot study. *Am J Kidney Dis* 55, 88-99.
- Kolff, W.J., Berk, H.T., ter Welle, M., van der LEY, A.J., van Dijk, E.C., van Noordwijk, J. (1997). The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol* 8, 1959-1965.
- Konstantinidou, E., Koukouvou, G., Kouidi, E., Deligiannis, A., Tourkantonis, A. (2002). Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 34, 40-45.
- Kopple, J.D., Wang, H., Casaburi, R., Fournier, M., Lewis, M.I., Taylor, W., Storer, T.W. (2007). Exercise in maintenance

hemodialysis patients induces transcriptional changes in genes favoring anabolic muscle. *J Am Soc Nephrol* 18, 2975-2986.

Koufaki, P., Mercer, T.H., Naish, P.F. (2002). Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 22, 115-124.

Kouidi, E., Iacovides, A., Iordanidis, P., Vassiliou, S., Deligiannis, A., Ierodiakonou, C., Tourkantonis, A. (1997). Exercise renal rehabilitation program: psychosocial effects. *Nephron* 77, 152-158.

Kouidi, E.J., Grekas, D.M., Deligiannis, A.P. (2009). Effects of exercise training on noninvasive cardiac measures in patients undergoing long-term hemodialysis: a randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases* 54, 511-521.

Lee, J.Y., Baek, S.H., Lee, Y.M., Cho, J.H., Kim, J.C., Choi, S.W. (2020). The effect of a 12-Week intradialytic exercise on patients' blood Indices, physical performance, and quality of life. *journal of medical imaging and health informatics* 10, 1429-1435.

Levey, A.S., Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet* 379, 165-180.

Liao, M.T., Liu, W.C., Lin, F.H., Huang, C.F., Chen, S.Y., Liu, C.C., Lin, S.H., Lu, K.C., Wu, C.C. (2016). Intradialytic aerobic cycling exercise alleviates inflammation and improves endothelial progenitor cell count and bone density in hemodialysis

- patients. *Medicine (Baltimore)* 95, e4134.
- Littell, J.H., Corcoran, J., Pillai, V. (2008). *Systematic reviews and meta-analysis*. Oxford University Press.
- Lu, G., Ades, A.E. (2004). Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 23, 3105-3124.
- Lumley, T. (2002). Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Statistics in Medicine* 21, 2313-2324.
- Magnard, J., Deschamps, T., Cornu, C., Paris, A., Hristea, D. (2013). Effects of a six-month intradialytic physical ACTivity program and adequate NUTritional support on protein-energy wasting, physical functioning and quality of life in chronic hemodialysis patients: ACTINUT study protocol for a randomised controlled trial. *BMC Nephrol* 14, 259.
- Meyer, T.W., Hostetter, T.H. (2007). Uremia. *N Engl J Med* 357, 1316-1325.
- Miller, J.E., Kovesdy, C.P., Nissenson, A.R., Mehrotra, R., Streja, E., Van Wyck, D., Greenland, S., Kalantar-Zadeh, K. (2010). Association of hemodialysis treatment time and dose with mortality and the role of race and sex. *American Journal of Kidney Diseases* 55, 100-112.
- Mohseni, R., Emami Zeydi, A., Ilali, E., Adib-Hajbaghery, M., Makhloogh, A. (2013). The effect of intradialytic aerobic exercise on dialysis efficacy in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Oman Med J* 28, 345-349.
- Mula-Abed, W.-A.S., Al Rasadi, K., Al-Riyami, D. (2012). Estimated

Glomerular Filtration Rate (eGFR): A serum creatinine based test for the detection of chronic kidney disease and its Impact on clinical practice. *Oman Med J* 27, 108-113.

National Kidney Foundation. (2002). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39, S1-266.

National Kidney Foundation. Kidney Dialysis Outcome Quality Initiative (K/DOQI). (2005). Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy: update 2000. Available at: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_uptoc.html#hd.

National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency [NECA]. (2011).

Oliveira E Silva, V.R., Stringuetta Belik, F., Hueb, J.C., de Souza Gonçalves, R., Costa Teixeira Caramori, J., Perez Vogt, B., Barretti, P., Zanati Bazan, S.G., De Stefano, G.M.M.F., Martin, L.C., da Silva Franco, R.J. (2019). Aerobic exercise training and nontraditional cardiovascular Risk Factors in hemodialysis patients: results from a prospective randomized trial. *Cardiorenal Med* 9, 391-399.

Olsen, M.H., Spencer, S. (2015). A global perspective on hypertension: a Lancet Commission. *Lancet* 386, 637-638.

Orcy, R., Antunes, M.F., Schiller, T., Seus, T., Böhlke, M. (2014). Aerobic exercise increases phosphate removal during hemodialysis: a controlled trial. *Hemodial Int* 18, 450-458.

- Ouzouni, S., Kouidi, E., Sioulis, A., Grekas, D., Deligiannis, A. (2009). Effects of intradialytic exercise training on health-related quality of life indices in haemodialysis patients. *Clin Rehabil* 23, 53-63.
- Painter, P., Carlson, L., Carey, S., Paul, S.M., Myll, J. (2000). Physical functioning and health-related quality-of-life changes with exercise training in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 35, 482-492.
- Painter, P., Moore, G., Carlson, L., Paul, S., Myll, J., Phillips, W., Haskell, W. (2002). Effects of exercise training plus normalization of hematocrit on exercise capacity and health-related quality of life. *Am J Kidney Dis* 39, 257-265.
- Painter, P., Zimmerman, S.W. (1986). Exercise in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 7, 386-394.
- Parsons, T.L., Toffelmire, E.B., King-VanVlack, C.E. (2006). Exercise training during hemodialysis improves dialysis efficacy and physical performance. *Arch Phys Med Rehabil* 87, 680-687.
- Parsons, T.L., Toffelmire, E.B., King-VanVlack, C.E. (2004). The effect of an exercise program during hemodialysis on dialysis efficacy, blood pressure and quality of life in end-stage renal disease (ESRD) patients. *Clin Nephrol* 61, 261-274.
- Petraki, M., Kouidi, E., Grekas, D., Deligiannis, A. (2008). Effects of exercise training during hemodialysis on cardiac baroreflex sensitivity. *Clin Nephrol* 70, 210-219.
- Port, F.K., Ashby, V.B., Dhingra, R.K., Roys, E.C., Wolfe, R.A. (2002).

Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 13, 1061-1066.

Port, F.K., Wolfe, R.A., Hulbert-Shearon, T.E., McCullough, K.P., Ashby, V.B., Held, P.J. (2004). High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43, 1014-1023.

Qiu, Z., Zheng, K., Zhang, H., Feng, J., Wang, L., Zhou, H. (2017). Physical Exercise and Patients with Chronic Renal Failure: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2017, 7191826.

Quinton, W., Dillard, D., Scribner, B.H. (1960). Cannulation of blood vessels for prolonged hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 6, 104-113.

Reboredo, M. de M., Pinheiro, B. do V., Neder, J.A., Ávila, M.P.W., Araujo E Ribeiro, M.L. de B., de Mendonça, A.F., de Mello, M.V., Bainha, A.C.C., Dondici Filho, J., de Paula, R.B. (2010). Effects of aerobic training during hemodialysis on heart rate variability and left ventricular function in end-stage renal disease patients. *J Bras Nefrol* 32, 367-373.

Sakkas, G.K., Hadjigeorgiou, G.M., Karatzaferi, C., Maridaki, M.D., Giannaki, C.D., Mertens, P.R., Rountas, C., Vlychou, M., Liakopoulos, V., Stefanidis, I. (2008). Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study. *ASAIO J* 54, 185-190.

- Salanti, G., Ades, A.E., Ioannidis, J.P.A. (2011). Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 64, 163-171.
- Salhab, N., Karavetian, M., Kooman, J., Fiaccadori, E., E Khoury, C.F. (2019). Effects of intradialytic aerobic exercise on hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of nephrology* 1-18.
- Scapini, K.B., Bohlke, M., Moraes, O.A., Rodrigues, C.G., Inácio, J.F., Sbruzzi, G., Leguisamo, C.P., Sanches, I.C., Tourinho Filho, H., Irigoyen, M.C. (2019). Combined training is the most effective training modality to improve aerobic capacity and blood pressure control in people requiring haemodialysis for end-stage renal disease: systematic review and network meta-analysis. *J Physiother* 65, 4-15.
- Schmid, R.F., Bernard, R.M., Borokhovski, E., Tamim, R., Abrami, P.C., Wade, C.A., Surkes, M.A., Lowerison, G. (2009). Technology's effect on achievement in higher education: a Stage I meta-analysis of classroom applications. *J Comput High Educ* 21, 95-109.
- Scribner, B.H., Buri, R., Caner, J.E., Hegstrom, R., Burnell, J.M. (1998). The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report. 1960. *J Am Soc Nephrol* 9, 719-726; discussion 719-726.
- Scribner, B.H., Caner, J.E., Buri, R., Quinton, W. (1960). The

technique of continuous hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 6, 88-103.

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L.A., PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 350, g7647.

Sheng, K., Zhang, P., Chen, L., Cheng, J., Wu, C., Chen, J. (2014). Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 40, 478-490.

Shulman, N.B., Ford, C.E., Hall, W.D., Blaurock, M.D., Simon, D., Langford, H.G., Schneider, K.A. (1989). Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 13, 180-93.

Sietsema, K.E., Amato, A., Adler, S.G., Brass, E.P. (2004). Exercise capacity as a predictor of survival among ambulatory patients with end-stage renal disease. *Kidney international* 65, 719-724.

Sinclair, A.M., Isles, C.G., Brown, I., Cameron, H., Murray, G.D., Robertson, J.W. (1987). Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med* 147, 1289-1293.

Spalding, E.M., Chandna, S.M., Davenport, A., Farrington, K. (2008).

- Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney international* 74, 348-355.
- Tedla, F.M., Brar, A., Browne, R., Brown, C. (2011). Hypertension in chronic kidney disease: navigating the evidence. *Int J Hypertens* 2011, 132405.
- The Comprehensive R Archive Network [WWW Document]. URL <https://cran.r-project.org/> (accessed 5.16.21).
- Thompson, S., Klarenbach, S., Molzahn, A., Lloyd, A., Gabrys, I., Haykowsky, M., Tonelli, M., 2016. Randomised factorial mixed method pilot study of aerobic and resistance exercise in haemodialysis patients: DIALY-SIZE! *BMJ Open* 6, e012085.
- Thompson S.G., Higgins JPT. (2002). How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in Medicine* 2002; 21: 1559-1574.
- Thorlund, K., Zafari, Z., Druyts, E., Mills, E.J., Sadatsafavi, M. (2014). The impact of incorporating Bayesian network meta-analysis in cost-effectiveness analysis – a case study of pharmacotherapies for moderate to severe COPD. *Cost Eff Resour Alloc* 12, 8.
- Thorlund, K., Zafari, Z., Druyts, E., Mills, E.J., Sadatsafavi, M. (2014). The impact of incorporating Bayesian network meta-analysis in cost-effectiveness analysis – a case study of pharmacotherapies for moderate to severe COPD. *Cost Eff. Resour. Alloc. CE* 12, 8.

- Toussaint, N.D., Polkinghorne, K.R., Kerr, P.G. (2008). Impact of intradialytic exercise on arterial compliance and B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 12, 254-263.
- Tsai, Y.C., Hung, C.C., Hwang, S.J., Wang, S.L., Hsiao, S.M., Lin, M.Y., Kung, L.F., Hsiao, P.N., Chen, H.C. (2010). Quality of life predicts risks of end-stage renal disease and mortality in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25, 1621-1626.
- Tsuyuki, K., Kimura, Y., Chiashi, K., Matsushita, C., Ninomiya, K., Choh, K., Hase, H., Dohi, S. (2003). Oxygen uptake efficiency slope as monitoring tool for physical training in chronic hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 7, 461-467.
- Uhlmann, L., Jensen, K., Kieser, M. (2018). Hypothesis testing in Bayesian network meta-analysis. *BMC Med Res Methodol* 18, 128.
- UK Prospective Diabetes Study Group. (1998). Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 317, 713-720.
- Unruh, M., Benz, R., Greene, T., Yan, G., Beddhu, S., DeVita, M., Dwyer, J.T., Kimmel, P.L., Kusek, J.W., Martin, A., Rehm-McGillicuddy, J., Teehan, B.P., Meyer, K.B., HEMO Study Group. (2004). Effects of hemodialysis dose and membrane flux on health-related quality of life in the HEMO

- Study. *Kidney Int* 66, 355-366.
- Vaithilingam, I., Polkinghorne, K.R., Atkins, R.C., Kerr, P.G. (2004). Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 43, 85-89.
- Van Buren, P.N., Kim, C., Toto, R.D., Inrig, J.K. (2012). The prevalence of persistent intradialytic hypertension in a hemodialysis population with extended follow-up. *Int J Artif Organs* 35, 1031-1038.
- van Vilsteren, M.C.B.A., de Greef, M.H.G., Huisman, R.M. (2005). The effects of a low-to-moderate intensity pre-conditioning exercise programme linked with exercise counselling for sedentary haemodialysis patients in The Netherlands: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 20, 141-146.
- Walker, S.R., Brar, R., Eng, F., Komenda, P., Rigatto, C., Prasad, B., Bohm, C.J., Storsley, L.J., Tangri, N. (2015). Frailty and physical function in chronic kidney disease: the CanFIT study. *Can J Kidney Health Dis* 2, 32.
- Whiting, D.R., Guariguata, L., Weil, C., Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 94, 311-321.
- Wiederkehr, M., Toto, R., Fenves, A.Z., Ram, C.V.S. (2005). Hypertension and the Kidney. *Seminars in Nephrology, Treatment of Hypertension* 25, 236-245.
- Wilund, K.R., Tomayko, E.J., Wu, P.T., Ryong Chung, H., Vallurupalli,

- S., Lakshminarayanan, B., Fernhall, B. (2010). Intradialytic exercise training reduces oxidative stress and epicardial fat: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 25, 2695-2701.
- Zhang, Q.-L., Rothenbacher, D. (2008). Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health* 8, 117.

ABSTRACT

The Effect of Exercise Program on Dialysis Efficiency and Blood Pressure in Hemodialysis Patients

–Systematic Review and Network Meta Analysis–

You, Hyang Sook

Department of Physical Education

Graduate school of

Sungshin Women' s University

This study attempted to identify the effects of exercise programs on dialysis efficiency and blood pressure in hemodialysis patients and to present empirical evidence through systematic literature review and network meta-analysis targeting domestic and foreign prior papers.

In the literature search, 1824 articles were retrieved from databases such as PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, and RISS. Among them, 26 documents that met the selection criteria of this study were selected, and meta-analysis and network meta-analysis were performed based on them. The result was as follows.

First, as a result of direct comparison meta-analysis, there was no

significant effect on the dialysis efficiency of hemodialysis patients, but a significant effect on systolic and diastolic blood pressure.

Second, as a result of analysis by subgroup, aerobic exercise was effective for improving dialysis efficiency and combined exercise was effective for systolic and diastolic blood pressure in the analysis by exercise type. Also, in the analysis by exercise duration an exercise program of fewer than 3 months in dialysis efficiency and an exercise program of 3 to 6 months in systolic and diastolic blood pressure had a significant effect. In the analysis according to exercise time, there was no significant effect on dialysis efficiency and a 30–60 minute exercise program had a significant effect on systolic and diastolic blood pressure.

Third, as a result of network meta-analysis, aerobic exercise for dialysis efficiency and compound exercise for systolic/diastolic blood pressure had the highest probability of being the best exercise program and consistency was supported.

Fourth, as a result of the network meta-analysis for each subgroup, in the analysis by exercise duration, aerobic exercise of less than 3 months for dialysis efficiency and 3~6 months of combined exercise for systolic and diastolic blood pressure had the highest probability of being the best exercise program. Also, in the analysis by exercise time, 30 to 60 minutes of aerobic exercise for dialysis efficiency and 30 to 60 minutes of combined exercise for systolic and diastolic blood pressure had the highest probability of being the best exercise program.

In conclusion, in meta-analysis and network meta-analysis, aerobic exercise for less than 3 months and 30 to 60 minutes per session is effective for dialysis efficiency. For systolic and diastolic blood pressure, combined exercise for 3 to 6 months and 30 to 60 minutes per session was found to be the most effective.

Therefore, the exercise program for the management of dialysis efficiency and blood pressure in hemodialysis patients in the future is based on this evidence, so that combined exercise including aerobic exercise for 30 minutes or more should be performed 3 times a week, 30 to 60 minutes per session, and 3 to 6 months. It would be best to set.