

류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 요인 규명: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

모진아¹ · 박지숙² · 오현수³

¹한국보건산업진흥원, ²인하대병원 간호부, ³인하대학교 간호학과

Correlates of Cognitive Impairment of Rheumatic Disease: Systematic Review and Meta-analysis

Mo, JinA¹ · Park, JiSuk² · Oh, HyunSoo³

¹National Evidence-based Health Care Collaborating Agency, Seoul

²Department of Nursing, Inha University Hospital, Incheon

³Department of Nursing, Inha University, Incheon, Korea

Purpose: This study was conducted to synthesis the results of research on relationships of cognitive impairment with multi-dimensional correlates of rheumatic disease through a systematic literature review and meta-analysis. **Methods:** For the study purpose, 23 studies were selected through a systematic process of searching the literature. **Results:** The study results showed that among general characteristics, age and education were the variables having a significant relationship with cognitive impairment. Among health risk factors, obesity appeared to have a significant positive relationship with cognitive impairment. For past history, diabetes and hypertension were shown to have a significant positive relationship with cognitive impairment. It was noted also that aPL, one of the physiological factor, had significant association with cognitive impairment. None of the medication related factors had a significant relationship with cognitive impairment. Results showed that among disease related factors, disease activity had the highest relationship with cognitive impairment. Depression, among psychological factors, was the only variable having a significant relationship with cognitive impairment. **Conclusion:** The findings indicate that the variables strongly impacting on cognitive impairment in rheumatic disease are depression and disease activity.

Key words: Cognition disorders; Rheumatic diseases; Review; Meta-analysis

서 론

1. 연구의 필요성

류마티스질환은 자가면역의 이상 반응으로 인해 관절을 포함한 신

체 전반에 염증을 초래하는 만성질환으로 류마티스 관절염, 루푸스, 강직성 척추염, 섬유근육통, 베체트씨병, 쇼그렌 증후군 등이 모두 이에 속한다[1]. 류마티스질환의 유병률은 질환에 따라 차이가 있으나 류마티스 관절염의 경우 미국에서 보고된 바에 따르면 약 1%의 유병률을 보이며 우리나라의 경우는 이보다 많은 약 2.1%의

주요어: 인지장애, 류마티스질환, 체계적 고찰, 메타분석

*본 연구는 2015년도 인하대학교 교내연구비(과제번호: 52754) 지원에 의해 수행됨.

*This study was supported by 2015 Inha University Research Fund (No. 52754).

Address reprint requests to : Oh, HyunSoo

Department of Nursing, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 22212, Korea
Tel: +82-32-860-8206 Fax: +82-32-874-5880 E-mail: hsoh@inha.ac.kr

Received: February 3, 2015 Revised: February 25, 2015 Accepted: October 11, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NoDerivs License. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nd/4.0>)
If the original work is properly cited and retained without any modification or reproduction, it can be used and re-distributed in any format and medium.

인구에서 이환된 것으로 보고되었다[2]. 그 외 국내 루푸스 유병률은 0.05~0.1%, 강직성 척추염 0.1~0.8%, 섬유근육통 2.2%인 것으로 제시되었다[3].

관련된 문헌들에 따르면 류마티스질환자들은 신체-심리-사회적 차원의 건강문제 외에도 질병이 진행되면서 조기 인지손상을 경험하는 것으로 보고되었다[4]. 인지손상을 보이는 대표적인 류마티스질환으로 루푸스, 섬유근육통, 류마티스 관절염을 들 수 있다[1]. 이들 질환에서 인지손상이 일어난 비율을 살펴보면 우선, 루푸스의 경우 27~40%의 환자가 인지손상을 보이는 것으로 제시되었으며[5] 섬유근육통의 경우는 여러 문헌들을 통해 인지손상이 주요 건강문제인 것으로 일관되게 보고되었는데[1,6,7], 특히 집중력 손상은 95%의 환자에서, 기억력 손상은 93%의 환자에서 나타나는 것으로 보고되었다[8]. 류마티스 관절염의 경우는 집중력과 사고의 유연성에서 손상을 보인 비율은 38%, 시공간 지각과 실행능력에서 손상을 보인 비율은 71%인 것으로 보고되었다[4].

류마티스질환에서 손상이 일어나는 인지기능의 영역으로는 류마티스 관절염의 경우는 집중력, 사고의 유연성, 시공간 지각, 실행능력, 기억력 등으로 알려져 있으며 루푸스의 경우는 집중력, 기억력, 실행능력 등 사고기능이 전반적으로 느려지는 것으로 보고되었다[9]. 한편, 섬유근육통 환자들에게 흔히 손상이 일어나는 인지기능영역은 집중력, 기억력, 언어소통, 정보처리 능력 등이다[7].

류마티스질환에서 인지손상이 일어나는 기전은 분명히 밝혀진 바가 없으나[8] 인지손상과 관련된 요인들을 규명하고자 하는 노력은 많이 이루어졌다. 우선, 일반적 특성과 인지손상과의 관련성은 류마티스질환의 유형에 관계없이 연령이 높을수록, 그리고 교육수준이 낮을수록 인지손상의 정도가 심해지는 것으로 보고한 연구가 있는 반면[1] 섬유근육통 환자에서는 이러한 일반적 특성이 인지손상과 유의한 관련성을 보이지 않은 것으로 보고되기도 하였다[10]. 비만이나 비활동적인 생활습관은 인슐린의 저항성을 높임으로써 인지손상과 관련이 있는 것으로 알려져 있는데 같은 맥락에서 당뇨의 병력이 인지손상의 관련 요인이 되는 것으로 보고되었다[10]. 당뇨뿐 아니라, 고혈압, 심장질환과 같은 병력도 류마티스질환 환자의 인지손상과 관련이 있는 것으로 보고되었다[11].

류마티스질환 환자의 인지손상에 영향을 미치는 것으로 가장 흔히 보고된 요인은 질환과 관련된 특성이다. 즉, 질환의 증상에 해당하는 통증이나 피로감, 그 외 류마티스질환에 이환된 기간과 질병 활동성 등의 특성이 인지손상과 관련이 있는 것으로 보고되었으나 이러한 질환과 관련된 특성이 인지손상에 미치는 영향은 연구에 따라 매우 일관되지 않아 논란의 여지가 많은 것으로 제시되었다[12].

한편, 류마티스질환에서 흔히 동반되는 우울 및 불안과 같은 정서-심리적 문제가 인지손상과 관련이 있는가에 대한 연구도 많이 이

루어졌다. 우울 및 불안과 인지손상 사이의 관련성은 앞서 언급한 질환 관련 특성과 마찬가지로 연구에 따라 매우 일관되지 않은 결과를 보고하였는데, 인지손상과 우울 및 불안 사이에는 유의한 관계가 없는 것으로 보고한 연구들이 있는 반면 이 변수들이 인지손상에 중요한 영향을 미치는 변수들인 것으로 보고한 연구들이 있어 류마티스질환 환자의 우울 및 불안과 인지손상 사이의 관련성이 분명하게 제시되지 못한 양상을 보였다[1,12].

이처럼 류마티스질환 환자의 경우 다양한 인지기능영역에서 손상이 일어나는 비율이 매우 높은 것으로 일관되게 보고된 것과는 달리 인지손상과 관련된 변수들에 대해서는 연구마다 포함한 관련 요인들이 달라 종합적인 결과를 도출하기 어려웠으며 무엇보다 연구에 따라 이러한 요인들과 인지손상 사이의 관련성에 대해 매우 일관되지 않은 결과를 보고함으로써 류마티스질환의 인지손상에 영향을 미치는 요인들이 무엇인지가 분명하게 정립되지 못한 상태인 것으로 인식되었다. 따라서, 연구 결과들을 체계적으로 종합하여 류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 요인들에 대한 종합적이고 포괄적인 틀을 마련할 필요가 있는 것으로 판단되었다. 그리고 류마티스질환의 인지기능장애에 대한 중재 및 간호는 이러한 틀을 바탕으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

2. 연구 목적

본 연구는 체계적 문헌고찰 및 메타-분석을 통해 그동안 수행된 류마티스질환 환자들의 인지손상과 관련된 연구 결과들을 종합하여 류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 다차원적 요인들을 규명하고자 수행되었다. 즉, 첫째, 일반적 특성과 인지손상 사이의 관련성, 둘째, 건강위험 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성, 셋째, 기저질환과 인지손상 사이의 관련성, 넷째, 생리적 요인과 인지손상 사이의 관련성, 다섯째, 질병 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성, 여섯째, 약물 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성, 일곱째, 정서-심리적 요인과 인지손상 사이의 관련성을 종합하기 위한 목적으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다.

연구 방법

1. 연구 설계

본 연구는 류마티스질환 환자들의 인지손상과 관련된 요인들에 대한 연구 결과들을 종합하기 위해 수행된 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구이다.

2. 문헌검색 방법

본 연구는 Cochrane collaboration의 체계적 문헌고찰 핸드북[13], Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) 그룹의 체계적 문헌고찰 보고지침[14], 그리고 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)의 체계적 문헌고찰 지침[15]에 따라 진행되었다.

1) 전자 데이터베이스 검색

영국 SIGN에 따르면 MEDLINE, EMBASE, Cochrane library 등이 체계적 문헌고찰을 위한 데이터베이스의 충족 요건이 될 수 있다고 하였다. 따라서, 본 연구자들은 2014년 2월 10일 MEDLINE, EMBASE, Cochrane library 등의 전자 데이터베이스를 검색하였으며 그 외 국내 전자 데이터베이스인 Koreamed에 대한 검색을 시행하였다.

2) 기타 문헌 검색

류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 문헌 중 누락되는 것이 없도록 한국의학논문 데이터베이스, 학술연구정보서비스, 국회도서관, 한국학술정보 및 보건연구정보센터 등을 검색하였으며 그 외 한국간호학회, 기본간호학회, 성인간호학회, 지역사회간호학회, 노인간호학회, 임상간호연구, 한국재활간호학회 등 관련된 주제의 연구가 게재될 수 있는 학술지의 검색을 시행하였다.

3) 검색어 설정

우선, EMBASE와 MEDLINE에서 “(rheumatoid arthritis.mp. OR rheumatoid arthritis/) AND {cognitive.mp. AND (disorder OR imparment))”의 검색어로 조합하여 검색된 1,156 문헌들을 중심으로 연구자들 사이의 논의 과정을 통해 문헌 검색을 위한 PICOS (대상자, 중재, 비교군, 결과변수, 연구설계)를 설정하였는데 본 연구는 특정한 중재의 효과를 종합하고자 수행된 연구가 아니므로 PICOS 중 중재를 제외한 나머지 사항들을 사전에 설정하여 문헌 탐색을 진행하였다. 대상자(Patients)는 인지손상이 있는 ‘fibromyalgia or Fibromyalgia’, ‘systemic lupus erythematousus or Lupus Erythematousus’, ‘Systemic’, ‘Lupus’, ‘rheumoid arthritis or Arthritis, Rheumatoid’ 등이며 비교군(Comparison)은 인지손상이 없는 건강한 또는 인지손상이 없는 ‘fibromyalgia or Fibromyalgia’, ‘systemic lupus erythematousus or Lupus Erythematousus, Systemic’, ‘Lupus’, ‘rheumoid arthritis or Arthritis, Rheumatoid’ 환자이고 결과변수(Outcome)는 ‘Cognitive and ability or complaints or disability or disorder or function or impairment or

measure or symptom or test’ 등이다. 그 외 문헌탐색을 위해 시간(Time)에 대한 항목을 추가하였는데 2004년 이후에 수행된 연구로 문헌탐색을 제한하였다. 시점을 2004년 이후로 제한한 이유는 인지손상의 진단기준이 2004년에 재정립되었기 때문이다[16].

3. 문헌 선정

1) 문헌 선정 기준

류마티스질환 환자, 즉 류마티스 관절염, 전신홍반성 낭창(루푸스), 섬유근육통을 대상으로 인지손상의 관련요인 또는 영향요인을 규명한 연구는 연구 설계에 상관없이 모두 포함하였으며 학술지에 게재된 논문과 한국어와 영어로만 작성된 논문을 포함하였다. 또한 문헌선정 기준에 시점을 포함하였다. 한편, 문헌 배제 기준은 통계를 보고하지 않은 연구, 초록만 게재한 연구, 고찰 연구, 동물실험 연구, 증례보고 연구, 질적 연구 등이었다.

2) 문헌 선택 과정

체계적 문헌고찰과 메타분석을 위한 문헌들은 주로 국외 전자 데이터베이스인 MEDLINE과 EMBASE를 통해 검색되었으며 그 외 Cochrane library와 CINAHL를 검색하였고 국내 전자 데이터베이스 Koreamed와 기타 간호학 관련 주요 학술지를 검색하였다. 한편, 국내 데이터베이스에 대한 검색에서는 ‘류마티스 관절염, 인지장애’, ‘루푸스, 인지장애’, ‘섬유근육통, 인지장애’의 주요어를 사용하여 문헌을 탐색하였다.

MEDLINE과 EMBASE를 통해 검색된 문헌들에 대한 리스트를 작성하였으며 이를 중심으로 중복된 문헌들을 제거하였는데 중복된 문헌에 대한 검색은 문헌관리 데이터베이스인 Reference Management Database (Refworks)를 사용하여 이루어졌다. 중복된 문헌들을 제거한 후 제목과 초록을 검토하여 문헌 선정 기준에 부합된 연구인지를 확인하였다. 제목이나 초록만으로 선정 기준에 부합한지를 판단하기 어려운 경우는 본문을 참조하여 해당 문헌을 선정할 것 인지를 결정하였다. 이렇게 선정된 문헌들을 대상으로 본문을 검토하여 본 연구에 포함할 문헌들을 최종 선택하였다.

문헌의 검색 및 선택은 연구자들 사이에 독립적으로 이루어졌으나 여러 차례에 걸친 연구 회의를 통해 연구자들이 선택한 문헌들에 대해 교차 검토하였다. 이 과정에서 연구자들 사이에 의견이 일치하지 않을 경우는 본문을 함께 고찰하여 합의점을 도출하였다.

3) 문헌의 질 평가

본 연구에서 체계적 고찰 및 메타분석을 위해 선택된 연구들은 대부분 상관관계 연구들이었으므로 상관관계 연구 질평가 도구[17]를

적용하여 연구들의 질에 대한 평가를 시행하였다. 본 연구에서 적용한 상관관계 연구 질평가 도구는 (1) 설계, (2) 표본, (3) 측정도구, (4) 이론적 배경, (5) 통계분석 등 5 개의 평가항목에 대한 12개의 세부항목으로 구성되었으며 이 중 이론적 배경을 평가하는 1개의 세부항목을 제외한 11개의 세부항목이 연구 방법에 대한 평가항목이다. 우선, 설계 평가항목에는 전향적 설계를 사용하였나, 무작위 표본추출이 적용되었나 등의 세부항목이 포함되었으며 표본 평가항목은 적절한 크기의 표본이 추출되었나(또는 표본크기의 정당성이 제시되었나), 다수의 기관에서 자료가 수집되었나, 익명성이 보장되었나, 응답률이 60% 이상인가 등의 세부항목으로 구성되었다. 측정도구의 평가항목에는 신뢰도가 검정된 도구가 사용되었나, 타당도가 검정된 도구가 사용되었나, 내적신뢰도가 0.7 이상인 도구들을 사용하였나 등의 세부항목이 포함되었으며 이론적 배경의 평가항목은 이론적 배경이 제시되었나를 평가하는 항목이다. 마지막으로 통계분석 평가항목은 연구 목적을 위해 적합한 통계분석이 적용되었나, 편향 값(Outliers)에 대한 통계적 관리 방법이 명시되었나 등의 세부항목이 포함되었다. 이러한 세부문항들에 대한 평가 결과 8점 이상(12점 만점)이면 연구 질이 우수한 것으로 평가하였다.

4. 자료 수집

문헌들로부터 자료를 수집할 수 있는 기본양식을 개발하여 사용하였는데 이러한 기본양식이 자료를 수집하는데 있어 적절한지를 확인할 필요가 있었다. 이를 위해 자료 수집을 시행하기에 앞서 2명의 연구자가 3편의 연구를 선택하여 기본양식을 사용하여 개별적으로 자료를 수집한 후 수집된 자료들에 대해 교차 확인함으로써 양식의 적절성을 사전 검토하였다. 자료 수집은 2014년 4월부터 2014년 10월까지 이루어졌으며 문헌들을 통해 추출된 자료는 연구 설계, 대상자 수, 진단명, 대상자의 연령 및 성별, 인지기능 사정도구, 인지기능 정도 및 인지기능장애 비율, 인지기능장애와 관련된 영향요인, 통계량 등이었다. 자료 수집은 연구자들 사이에 독립적으로 이루어졌으나 연구회의를 통해 검토하여 조정하였다.

5. 자료 분석 방법

문헌 선택과정에서 연구자 사이의 일치도는 SPSS 18.0을 사용하여 카파(Kappa) 분석을 수행하였다. 개별 연구를 통해 보고된 통계량(t , F , p , r , χ^2)은 MS Excel effect size computation program [18]을 사용하여 표준 효과크기를 구하였으며 Q 검정을 통하여 연구들 사이의 동질성 여부를 검정하였다[19]. 동질성 검정 후 Comprehensive Meta Analysis, 2.0 프로그램[19]을 사용하여 개별 연구

의 효과크기를 병합한 평균 효과크기를 산출하였는데, 본 연구는 주로 상관계수로 보고된 연구 결과들을 병합하였으므로 평균 효과크기를 평균 가중 상관계수로 산출하였으며 이에 대한 통계적 유의성을 제시하였다.

동질성 검정을 통해 연구들이 서로 동질하지 않은 것으로 나타난 경우는 Forest plot과 분석에 포함된 연구들의 내용을 검토하여 동질성 확보에 장애가 되는 요인들을 규명하였으며 이렇게 규명된 장애요인에 근거하여 동질성을 검토하였다. 예를 들어 Forest plot을 통해 효과크기의 이상치를 보이는 연구들이 존재하는 것이 동질성 확보에 장애가 되는 것으로 판단되는 경우는 효과크기에서 이상치(Outlier)를 보인 연구들을 제외하고 동질성을 검정하였다. 이러한 접근으로도 동질한 결과가 나오지 않은 경우는 다른 어떤 요인이 장애요인을 작용하는가를 다시 검토하여 이를 해결하기 위한 방식을 적용하였는데 예컨대 류마티스질환의 유형이 다른 것이 동질하지 않은 결과에 영향을 줄 수 있는 것으로 판단된 경우 류마티스질환의 유형에 따라 연구들을 루푸스군과 다른 질환군(류마티스 관절염 및 섬유근육통)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행하였다. 이러한 다양한 시도에도 동질하지 않은 경우는 개별 연구에 포함된 대상자들 사이의 변동과 각 연구의 이질성을 고려하여 가중치를 재설정하는 임의효과 모형(Random effects model)을 사용하여 평균 가중 상관계수(Mean weighted correlational coefficient)를 산출하였다. 한편, 연구들이 서로 동질한 것으로 나타난 경우는 고정효과 모형(Fixed effects model)을 사용하여 평균 가중 상관계수를 산출하였다[13]. 출판편차(Publication bias)에 대한 판정은 각 연구에서 측정된 처리효과(X축)와 해당 연구의 정밀성을 나타내는 척도(표본수 혹은 표준오차) (Y축)를 가지고 그린 산점도(Funnel plot)와 안전계수(Fail-safe number [Nfs])를 검토함으로써 이루어졌다.

연구 결과

1. 자료 선정

국외 데이터베이스인 Ovid-EMBASE를 통해 943편, MEDLINE을 통해 682편, 총 1,625편이 검색되었으며 Cochrane library를 통해 5편, CINAHL를 통해 4편, 그 외 국내 전자 데이터베이스인 Koreamed와 간호학 관련 학술지에서 13편과 11편이 각각 검색되었다. 검색 문헌을 Refworks와 수기 검색을 통해 중복 검색된 자료를 조사한 결과, 총 569편 중복 검색된 것으로 나타나 이를 배제한 1,089편을 중심으로 연구의 제목과 초록을 고찰하였다. 고찰 결과, 류마티스질환이 대상자가 아닌 연구 186편, 인지기능 사정과 관련되지 않은 연구 518편, 고찰논문 268편, 동물실험 연구 22편이 포

함된 것으로 나타나 이를 제외한 95편의 연구가 일차로 걸러졌다.

95편의 연구를 대상으로 본문을 고찰한 결과 사례 연구이거나 초록만 기재한 13편, 통계량을 보고하지 않은 14편, 그리고 한국어와 영어 이외의 언어로 기술된 45편의 연구가 제외되었다. 따라서, 고찰 가능한 것으로 선정된 연구는 총 23편이었으며 이 연구들이 체계적 문헌고찰과 메타분석을 위해 최종 선택되었다(Figure 1). 자료를 선정하는 과정에서 나타난 연구자 사이의 일치도는 Kappa=0.90이었다.

2. 질 평가 결과

본 연구에 포함된 문헌들은 3편의 연구를 제외하고는 모두 상관관계 조사 연구들이므로 연구의 질평가 항목 중 특히 연구 대상자의 대표성과 인지기능 사정도구의 타당성이 중요하다고 볼 수 있다. 연구 대표성을 반영하는 평가지표 중 하나가 표본의 크기인데 표본의 크기가 적절하다고 평가된 연구는 48.2%였으며 나머지 연구는 표

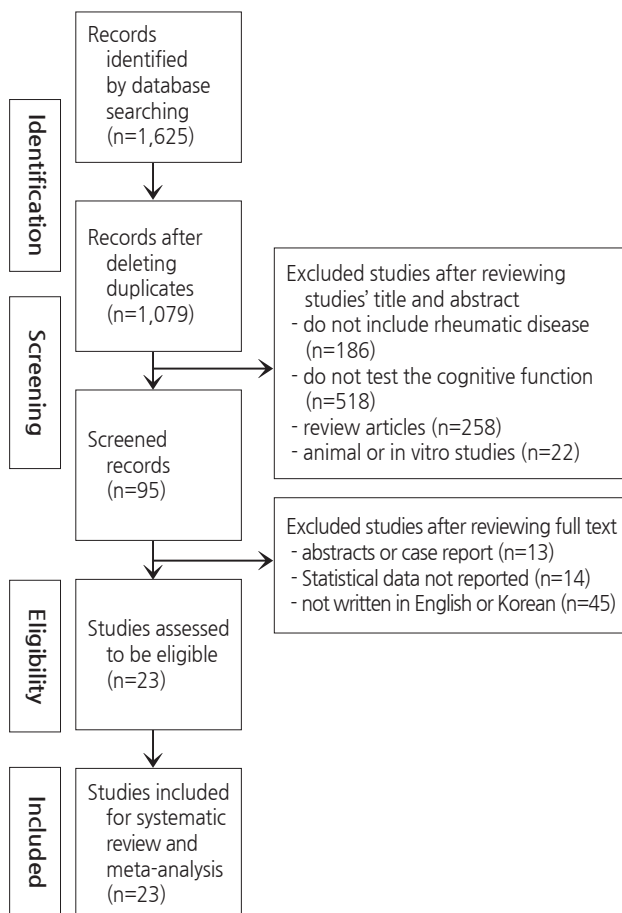
본 수가 적음에도 불구하고 표본 수의 당위성을 기술하지 않았다. 그러나 49.7%의 연구에서 단일 기관이 아닌 다수의 기관에서 표본을 추출함으로써 대표성을 높이는 전략을 사용하였다. 그 외 96.3%의 연구에서 대상자의 권리를 보호하는 방식으로 대상자를 선정하여 자료를 수집하였으며 모든 연구에서 응답률이 59.8% 이상인 것으로 보고하였다. 모든 연구가 인지손상을 측정하기 위해 타당도와 신뢰도가 검증된 도구를 사용한 것으로 보고하였으며 내적일관도(Cronbach's α)가 0.7 이상인 도구들을 사용하였다. 모든 연구가 연구 목적을 분석하기 위해 적합한 통계분석 방법을 적용한 것으로 평가되었다. 다만, 관련 요인을 이론적 배경에 따라 선택하였다고 보고한 연구는 22.2%에 불과하였으며 통계분석을 위해 평향값(Outliers)을 어떻게 관리했는지를 기술한 연구는 12.6%로 나타났다. 이렇듯 연구들이 일부 항목에 대해 낮은 적절성을 보였으나 총 21편의 연구가 우수성을 판정하기 위해 설정된 기준 점수 8점을 초과하였으며 7점과 6점으로 평가된 연구가 각 1 편씩이었다. 따라서, 체계적 고찰과 메타분석에 포함된 연구들은 질에 있어 수용 가능한 범위에 속하는 것으로 평가하였다(Table 1).

3. 분석에 포함된 연구들의 일반적 특성

본 연구에서 고찰된 연구들은 모두 비실험설계 연구로 횡단적 상관관계 조사 연구가 19편(82.6%)으로 대부분을 차지하였고 그 외 환자-대조군 연구(Case-Control study) 3편(13.0%), 전향적 코호트 연구가 1편(4.4%)이었다(Table 1). 즉, 실험설계 연구는 포함되지 않았다. 본 연구에서 분석에 포함된 연구의 대상자는 루푸스 환자 14편(1,657명), 섬유근육통 환자 4편(169명), 류마티스 관절염 환자 5편(1,661명) 등 총 23편이었다. 연구들에서 포함한 평균 대상자수는 224명이었으며 대상자들의 평균 연령은 46.50 ± 10.06 세였다. 성별은 남성 20.7%($n=723$), 여성 79.3%($n=2698$)로 여성의 비율이 높았다.

인지기능의 장애를 사정하기 위해 흔히 사용된 도구는 MMSE (7편, 30.4%), Neuropsychological Battery (5편, 21.7%), WAIS-R (2편, 8.6%) 등이었다. 그 외 ANAM, Hopkins, MoCA, SCID-I, GCDs, Watson, Attention, PDQ, Neuropsychological Assessment Matrix 등이 각 1편의 연구에서 사용되었다(Table 1).

류마티스질환의 인지손상에 대한 관련 요인들은 대상자의 일반적 특성, 건강위험요인, 기저질환, 생리적 요인, 류마티스질환 관련 요인, 약물 관련 요인, 심리적 요인 등 7 개의 세부요인으로 구분될 수 있었다. 대상자의 일반적 특성과 인지손상과의 관련성을 분석한 연구는 총 16편(69.6%)이었으며 나이, 성별, 교육정도, 경제상태, 직업과 인지손상과의 관련성을 분석하였다. 건강위험 요인과 인지손상 사



*others: Major nursing journals in Korea

Figure 1. Flow diagram for study selection.

이의 관련성을 분석한 연구는 4편(17.4%)이었으며 주로 흡연이나 비만과 인지손상 사이의 관련성을 분석하였다. 비만은 Body Mass Index (BMI), 중심부위 둘레, 근육량 등의 지수로 측정되었다. 6편(26.1%)의 연구에서 대상자가 류마티스질환 이외에 가지고 있는 기

저질환, 즉 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 뇌졸중 등과 인지손상 사이의 관련성을 분석하였다. 생리적 요인과 인지손상 사이의 관련성은 총 5편(21.7%)의 문헌에서 보고하였으며 과도한 골형성을 촉진하여 류마티스 관절염에서 증가하는 Anti-phospholipid (aPL)와 Anti-

Table 1. General Characteristics of Studies included in Meta-analysis

(N=3,487)

Author (yr)	Design	n	Age M±SD	Gender n	Diagnosis	Scale	Correlates included in the study	Quality
Abdul-Sattar (2013)	Corr	84	30.9±11.7	M: 5/F: 79	Lupus	MMSE	1) Education, 2) Age, 3) Gender, 4) Disease activity, 5) Disease duration, 6) Medication (Cyclo)	8
Fava (2013)	Corr	48	53.0±7.2	M: 33/F: 63	FM	MMSE	1) Age, 2) Education, 3) BMI, 4) Hb1Ac, 5) Pain, 6) Fatigue, 7) Anxiety, 8) Depression, 9) Stress	8
Can (2012)	Corr	63	33.5±6.4	F: 63	FM	Watson	1) Age, 2) Education 3) Pain, 4) Fatigue, 5) Disease activity, 6) Depression, 7) Anxiety	9
El-Shafey (2012)	Corr	30	34.56±6.0	F: 50	Lupus	MoCA	1) Education, 2) Disease activity, 3) Disease duration, 4) Medication (Cyclo)	8
Reyes (2011)	Case	35	50.5±6.7	M: 5/F: 59	FM	SCID-I	1) Pain, 2) Anxiety	9
de Melo (2012)	Corr	37	37.54±5.9	M: 1/F: 36	Lupus	MMSE	1) Age, 2) Education	9
Vogel (2011)	Cohort	57	41.8±9.6	F: 57	Lupus	PDQ	1) Disease activity, 2) Disease duration, 3) Depression	8
Appenzelle (2004)	Corr	40	37.2±3.2	M: 5/F: 35	RA	MMSE	1) Disease duration	7
Tomeietto (2007)	Case	72	41.0±10.0	M: 5/F: 15	RA	Battery	1) Age, 2) Education, 3) Hypertension, 4) Physiologic parameter (aPL), 5) Disease activity	8
Kozora (2006)	Case	14	44.3±9.9	F: 14	Lupus	Battery	1) Physiologic parameter (Ch/Cr)	9
Katz (2012)	Corr	138	47.8±12.5	F: 138	Lupus	Battery	1) Age, 2) Education, 3) Obesity, 4) Stroke, 5) Disease activity, 6) Disease duration, 7) Medication (Aspirin), 8) Depression	10
Conti (2012)	Corr	58	38.1±12.6	M: 7/F: 51	Lupus	GCDs	1) Education, 2) Physiologic parameter (Anti-cardiolipin IgM), 3) Disease activity	6
Kim (2012)	Corr	23	37.4±7.1	F: 23	FM	WAIS-R	1) Fatigue, 2) Depression	10
Ramirez (2006)	Corr	21	38.8±9.8	M: 1/F: 20	Lupus	Attention	1) Stress	9
Petri (2008)	Corr	111	38.0±12.1	M: 3/F: 109	Lupus	Battery	1) Age, 2) Disease duration	12
Sauer (2011)	Corr	93	41.7±12.7	M: 5/F: 88	Lupus	WAIS-R	1) Age, 2) Education, 3) Employment, 4) Disease duration, 5) Pain, 6) Depression, 7) Anxiety	10
Shin-A (2013)	Corr	120	58.5±11.0	M: 43/F: 77	RA	Battery	1) Fatigue, 2) Depression	10
Shin-B (2013)	Corr	115	58.6±10.8	M: 42/F: 73	RA	Battery	1) Education, 2) Income, 3) Cardiovascular disease history, 4) Disease activity, 5) Disease duration, 6) Medication (Aspirin), 7) Depression	10
Wallin (2012)	Corr	1314	51.6±5.7	M:501/F: 813	RA	MMSE	1) Age, 2) Education, 3) Gender, 4) BMI, 5) Smoking, 6) Cardiovascular disease history, 7) DM history, 8) Disease activity	12
Appenzeller (2009)	Corr	167	32.1±11.0	M: 9/F: 158	Lupus	MMSE	1) Education, 2) Employment, 3) Disease activity, 4) Disease duration, 5) Depression	10
Maneeton (2010)	Corr	30	36.1±12.0	F: 30	Lupus	MMSE	1) Age, 2) Education, 3) Disease activity, 4) Disease duration, 5) Medication (Prednisolon), 6) Depression, 7) Anxiety	9
Murray (2012)	Corr	694	50.0±12.9	M: 54/F: 640	Lupus	Hopkins	1) Age, 2) Gender, 3) Obesity, 4) Smoking, 5) Hypertension, 6) DM, 7) Stroke, 8) CVD, 9) aPL, 10) Disease activity, 11) Disease duration, 12) Depression	10
McLaurin (2005)	Corr	123	41.5±12.0	M: 7/F: 116	Lupus	ANAM	1) Age, 2) Education, 3) Hypertension, 4) DM, 5) aPL, 6) Medication (Prednisolon, Aspirin), 7) Depression	9

Corr=Correlational study; Case=Case control study design; Lupus=Systemic lupus erythematosus; FM=Fibromyalgia; RA= Rheumatoid arthritis; MMSE=Mini Mental State Examination; MoCA=Montreal Cognitive Assessment; SCID-I=Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I; PDQ=Perceived Deficit Questionnaire; Battery=Neuropsychological Battery; GCDs=Global Cognitive Dysfunction score; WAIS-R=Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised; Hopkins=Hopkins scale; ANAM=Automated Neuropsychological Assessment Matrics.

cardiolipin IgM, 그리고 예후를 예측할 수 있는 Choline/creatine (ch/cr) [20] 등의 혈액 지수들과 인지손상 사이의 관련성이 분석되었다.

류마티스질환 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 19편(82.6%)이었으며 주로 유병기간, 통증, 피로, 질환 활동성과 인지손상 사이의 관련성이 분석되었다. 약물 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성은 6편(26.1%)의 연구에서 분석되었으며 주로 Aspirin, Prednisolon, Cyclophosphamid 복용과 인지손상 사이의 관련성이 분석되었다. 심리적 요인과 인지손상 사이의 관련성은 총 14편(60.9%)의 문헌에서 분석되었으며 주로 불안, 우울, 스트레스와 인지손상 사이의 관련성이 분석되었다(Table 2).

4. 출판편차에 대한 검정

류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 요인들에 대한 메타분석은 Funnel plot과 안전계수를 통한 출판편차를 검토한 후 시행하였다. 우선, 메타분석을 위해 포함한 23편의 전체 연구들에 대해 출판편차 검정이 이루어졌으며 아울러 일반적 특성, 건강위험요인, 기저질환, 생리적 요인, 질병 관련 요인, 약물 관련 요인, 정서-심리적 요인 등 7개의 요인들을 중심으로 메타분석이 이루어졌기 때문에 각 요인들에 대한 출판편차 검정 또한 이루어졌다.

출판편차 검정을 위해 우선, Funnel plot상 삼각형이 대칭을 이루

Table 2. Meta-Analysis of Correlates of Cognitive Impairment in Rheumatic Disease

(N=3,487)

Variables	Group	k	n	Homogeneity test		Model	Point estimate*	Significant test		Meta-ANOVA		Fail safe n
				Q	p			z	p	Q	p	
General characteristics [†]	Overall	16/14	3,177/2,994	1,372.20	<.001	Random	.12	2.89	.004	10.14	.001	280
	Lupus	11	1,569	24.99	.032	Random	.16	3.09	.002			
	Others [‡]	3	1,425	21.18	.050	Random	.04	0.46	.644			
Age	Overall	11/10	2,696/2,648	1,006.73	<.001	Random	.16	2.39	.017	4.79	.029	
	Lupus	8	1,271	13.15	.069	Fixed	.13	4.45	<.001			
	Others	3	1,425	4.62	.099	Fixed	.21	7.93	<.001			
Gender	Overall	3	2,092	0.36	.837	Fixed	.03	1.29	.198			
Education	Overall	14/13	2,300/2,270	154.65	<.001	Random	-.12	-2.07	.038	101.47	<.001	
	Lupus	10	875	14.89	.094	Fixed	.18	5.36	<.001			
	Others	3	1,425	15.15	.001	Random	-.08	-0.78	.435			
Health risk [§]	Overall	4	2,194	415.00	<.001	Random	.15	5.94	<.001			10
	Excluded outliers	3	2,146	3.94	.268	Fixed	.17	6.89	<.001			
Past history	Overall	6	3,068	28.88	.001	Random	.13	3.68	<.001			164
CVD risk	Overall	3	2,123	9.75	.008	Random	.07	1.22	.222			
HTN	Overall	3	889	7.01	.030	Random	.20	2.38	.018			
DM	Overall	4	2,179	6.44	.092	Fixed	.09	4.32	<.001			
Physiological factor	Overall	5	961	7.46	.059	Fixed	.24	3.53	<.001			31
	aPL	3	889	6.71	.035	Random	.20	2.32	.020			
Arthritics related factor	Overall	17	3,177	311.14	<.001	Random	.09	2.51	.012	.03	.872	121
Disease duration	Overall	11	1,559	16.88	.077	Fixed	.08	3.01	.003			
Pain	Overall	4	316	16.37	.001	Random	.04	0.24	.810			
Fatigue	Overall	4	302	16.16	.001	Random	.25	1.57	.117			
Disease activity	Overall	10	2,822	248.48	<.001	Random	.19	2.83	.005			
Drug related factor [¶]	Overall	6	643	18.69	.008	Random	.20	3.04	.002			22
	Aspirine	3	376	8.73	.013	Random	.16	1.52	.129			
Psychological factor	Overall	14	1,727	118.47	<.001	Random	.25	4.04	<.001			614
Depression	Overall	12	1,671	89.85	<.001	Random	.25	3.09	.002			
	Lupus	8	1,387	63.88	<.001	Random	.27	2.85	.004	8.51	.004	
	Others	4	231	3.00	.222	Fixed	.21	3.29	.001			
Anxiety	Overall	5	269	5.46	.004	Random	.18	1.40	.161			

*Mean weighted correlation coefficient; [†]Rheumatoid arthritis and fibromyalgia; [‡]The factor indicated age, sex, education, economic status, vocational level (economical and vocational status were excluded in analysis because less than 3 studies included these variables); [§]The factor indicated smoking and obesity (measured with index of BMI, waist circumference, muscle mass) (smoking was excluded in analysis because less than 3 studies included this variable); ^{||}The factor included aPL, Ch/Cr, and anti-cardiolipin IgM (Ch/Cr and anti-cardiolipin IgM were excluded in the analysis because less than 3 studies included these variables); [¶]The factor included aspirine, prednisolone, and cyclophosphamid (prednisolone and cyclophosphamid were excluded in the analysis because less than 3 studies included these variables); The factor included anxiety, depression, and stress (stress was excluded in the analysis because less than 3 studies included this variable).

는 가를 검토한 결과, 약물 관련 요인과 정서-심리적 요인을 제외하고 나머지는 대칭을 이루는 것으로 나타났다(Figure 2). 다음으로 안전계수(Fail safe number)를 검토하였는데 안전계수는 유의하지 않은 연구 몇 편을 추가하면 연구 결과가 역전될 수 있는가를 나타내는 계수로 숫자가 클수록 출판편차로부터 안전함을 의미한다[19]. 메타분석에 포함된 23편의 연구 전체의 안전계수는 816, 일반적 특성 280, 건강위험요인 10, 기저질환 164, 생리적 요인 31, 질병 관련 요인 121, 약물 관련 요인 22, 정서-심리적 요인 614인 것으로 나타나(Table 2) 건강위험 요인, 생리적 요인, 약물관련 요인 등이 상대적으로 적은 안전계수를 보임으로써 이 요인들의 경우는 출판편차의 위험이 있다고 판단하였다.

Funnel plot과 안전계수를 통해 출판편차의 위험이 있는 것으로 나타난 건강위험 요인, 생리적 요인, 약물 관련 요인, 정서-심리적 요인들을 대상으로 Trim-and-fill 방법[21]을 사용하여 재분석을 시도하였다. Trim-and-fill은 효과크기 분포에서 비대칭적인 값들을 제거하여 남은 효과크기들로부터 새로운 평균 효과크기를 산출하고 새 평균효과크기를 중심으로 좌우 대칭이 되도록 결측 값을 가상의 결과 값으로 채워 재분석하는 교정 방법을 말한다. 이렇게 교정한 후 산출된 효과크기가 교정 전과 비교하여 10% 이상의 변화율을 보

이는 경우는 출판편차가 있는 것으로 판단한다[21]. 재분석 결과, 건강위험 요인(평균 가중상관계수 0.19에서 0.15로 변화)과 생리적 요인(평균 가중상관계수 0.24에서 0.20로 변화)은 교정 전-후 10% 이상의 변화율을 보여 출판편차의 위험이 존재하는 것으로 나타났다. 그러나 약물 관련 요인과 정서-심리적 요인들은 교정 전-후 동일한 평균 가중상관계수를 보여 출판편차로부터 안전한 것으로 해석하였다. 따라서, 건강위험 요인과 생리적 요인에 대한 메타분석 결과를 해석하는데 주의가 요구된다.

5. 류마티스질환 환자의 인지손상과 관련된 요인에 대한 메타-분석

1) 일반적 특성과 인지손상 사이의 관련성

일반적 특성과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 16편으로 3177명을 대상으로 이루어졌으며 동질성 검정 결과, 동질하지 않은 결과가 나타나($Q=1372.20, p<.001$) 효과크기에 있어 이상치를 보인 2 개의 연구를 제외하고 동질성 검정을 다시 실시한 결과, 역시 동질하지 않았다($Q=14.63, p<.001$). 다음으로 류마티스질환의 유형에 따라 연구들을 루푸스군(11개)과 다른 질환군(류마티스

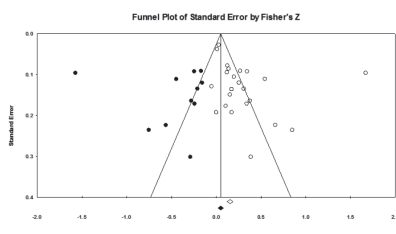


Figure 2A. Overall Studies

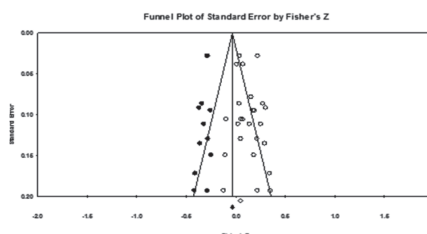


Figure 2B. General Factors

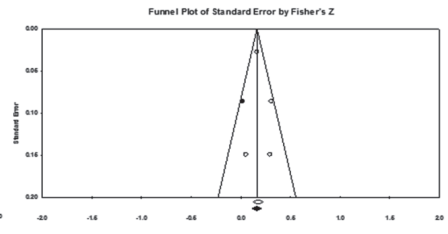


Figure 2C. Health Risk

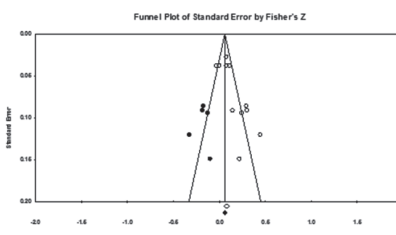


Figure 2D. Past History

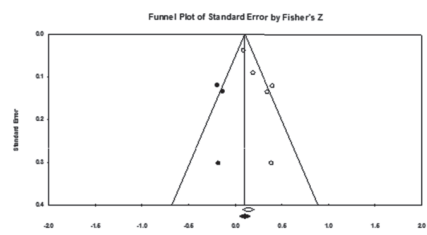


Figure 2E. Physiologic Factor

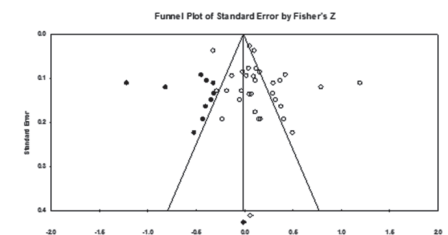


Figure 2F. Arthritis Related Factor

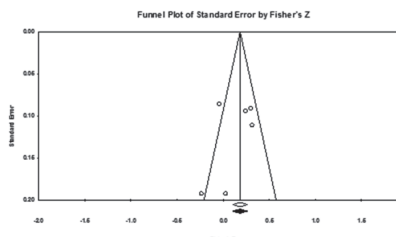


Figure 2G. Drug Related Factor

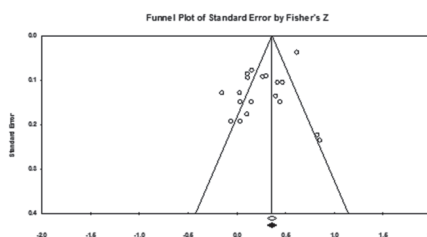


Figure 2H. Psychologic Factor

Figure 2. Funnel plot for publication bias.

관절염 및 섬유근육통) (3개)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행한 결과, 두 집단이 동질하지 않은 것으로, 즉 두 집단이 차이가 있는 것으로 제시되었다($Q=10.14, p=.001$). 이에 질환 별로 동질성을 검정한 결과 두 질환군 내에서는 모두 동질하지 않은 것으로 나타나 (루푸스: $Q=24.99, p=.032$; 다른 질환군: $Q=21.18, p=.050$) 두 질환군의 평균 가중 상관계수를 모두 임의효과 모형을 통해 산출하였으며 루푸스군의 평균 가중 상관계수는 .16로 유의하였으나 ($z=3.09, p=.002$) 다른 질환군의 평균 가중 상관계수는 .04로 유의하지 않았다($z=0.46, p=.644$) (Table 2 & Figure 3). 일반적 특성으로 주로 나이, 성별, 교육정도, 경제상태, 직업 등과 인지손상 사이의 관련성이 분석되었는데 본 연구에서는 적어도 3편 이상의 연구에서 분석된 특성만으로 제한하였으므로 연령, 성별, 교육정도를 제외한 경제상태, 직업 등은 메타분석에서 제외되었다.

연령은 11편의 연구에서 총 2,696명을 대상으로 인지손상과의 관련성이 분석되었다. 연구들 사이에 동질성이 존재하지 않은 것으로 나타나($Q=1006.73, p<.001$) 효과크기에 있어 이상치를 보인 1개의 연구를 제외하고 동질성을 검정하였으나 역시 동질하지 않았다($Q=22.56, p=.013$). 다음으로 루푸스군(8개)과 다른 질환군(3개)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행한 결과, 두 집단이 동질하지 않은 것으로, 즉 두 집단이 차이가 있는 것으로 제시되었다($Q=4.79, p=.029$). 이에 질환 별로 동질성을 검정하니 두 질환군 내에서는 모두 동질한 것으로 나타나(루푸스: $Q=13.15, p=.069$; 다른 질환군: $Q=4.62, p=.099$) 고정효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출하였는데 루푸스의 평균 가중 상관계수는 .13으로 통계적으로 유의하였으며($z=4.45, p<.001$) 다른 질환군의 평균 가중 상관계수는 .21로 역시 통계적으로 유의하였다($z=7.93, p<.001$) (Table 2 & Figure 3).

성별과 인지손상과의 관련성은 3편의 연구에서 총 2,092명을 대상으로 분석되었으며 연구들 사이에 동질성이 존재하므로 고정효과 모형을 통해 평균 가중 상관계수를 산출하였으며 산출된 계수는 .03로 통계적으로 유의하지 않았다($z=1.29, p=.198$). 교육정도와 인지손상 사이의 관련성은 14편의 연구에서 총 2,300명을 대상으로 분석되었으며 연구들 사이에 동질성이 존재하지 않아($Q=154.65, p<.001$) 효과크기의 이상치를 보인 1개의 연구를 제외하고 동질성을 검정한 결과, 역시 동질하지 않았다($Q=131.51, p<.001$). 다음으로 루푸스군(10개)과 다른 질환군(3개)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행한 결과, 두 집단이 동질하지 않은 것으로, 즉 두 집단이 차이가 있는 것으로 제시되었다($Q=101.47, p<.001$). 이에 질환 별로 동질성을 검정하니 루푸스군은 동질하였으나($Q=14.89, p=.094$) 다른 질환군은 동질하지 않았다($Q=15.15, p=.001$). 동질성 검정 결과에 입각하여 고정효과 모형으로 산출된 루푸스군의 평균 가중 상관계

수는 .18로 통계적으로 유의하였으며($z=5.36, p<.001$) 임의효과 모형으로 산출된 다른 질환군의 평균 가중 상관계수는 -.08로 통계적으로 유의하지 않았다($z=-0.78, p=.435$) (Table 2 & Figure 3).

2) 건강위험 요인과 인지손상 사이의 관련성

건강위험 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 4편으로 2,194명을 대상으로 이루어졌으며 동질성 검정 결과, 동질하지 않아($Q=415.00, p<.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 1개의 연구를 제외하고 다시 동질성 검정을 하였으나 역시 동질하지 않았다($Q=63.57, p<.001$). 건강위험 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구의 편수가 많지 않았으므로 류마티스질환의 유형별로 나누어 메타-ANOVA를 시행하지 않았으며 대신 임의효과 모형을 적용하여 건강위험 요인 전체의 평균 가중 상관계수를 산출하였다. 그 결과, 산출된 평균 가중 상관계수는 .15였으며 통계적으로 유의하였다($z=5.94, p<.001$). 건강위험 요인으로 포함된 변수는 흡연과 비만이었는데 흡연은 2편의 연구에서만 분석이 이루어졌기 때문에 메타-분석에서 제외되었다.

비만과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 4편으로 2,194명을 대상으로 이루어졌다. 연구들 사이에 동질성이 존재하지 않은 것으로 나타나($Q=383.80, p<.001$) 동질하지 않은 이유를 규명하기 위해 Forest plot를 검토한 결과, 1개의 연구 결과가 이상치를 보이는 것으로 나타나 이를 제외하고 동질성을 검정한 결과, 동질한 것으로 나타났다($Q=3.94, p=.268$). 따라서, 고정효과 모형으로 평균 가중 상관계수를 산출하였으며 산출된 평균 가중 상관계수는 .17로 이는 통계적으로 유의하였다($z=6.89, p<.001$) (Table 2 & Figure 3). 그러나 건강위험 요인의 경우는 출판편차의 위험이 있으므로 이러한 결과 해석에 주의가 요구된다.

3) 기저질환과 인지손상 사이의 관련성

류마티스질환 외에 환자가 가지고 있는 기저질환과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 6편으로 3,068명을 대상으로 이루어졌으며 연구들이 서로 동질하지 않아($Q=28.88, p=.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 1개의 연구를 제외하고 동질성을 검정하였으나 역시 동질하지 않았다($Q=17.76, p=.007$). 기저질환과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구의 편수가 많지 않았으므로 류마티스질환을 유형별로 나누어 메타-ANOVA는 시행하지 않았으며 대신 임의효과 모형을 적용하여 기저질환 전체의 평균 가중 상관계수를 산출하였다. 그 결과, 산출된 평균 가중 상관계수는 .13이었으며 이는 통계적으로 유의하였다($z=3.68, p<.001$). 기저질환으로는 주로 심혈관질환, 고혈압, 당뇨, 뇌졸중 등이 포함되었으나 뇌졸중과 인지손상 사이의 관련성은 2편의 연구에서 분석되었기 때문에 메타-분석에서 제외되었다.

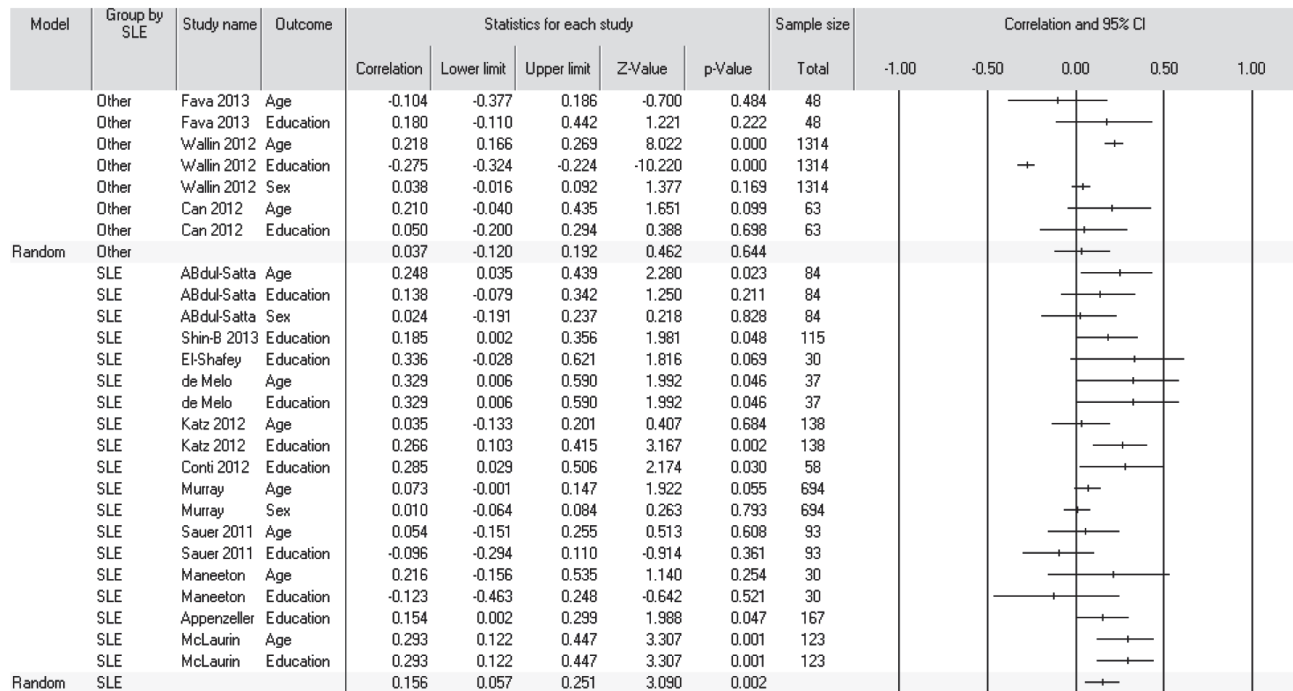


Figure 3A. Forest plot of overall general factors

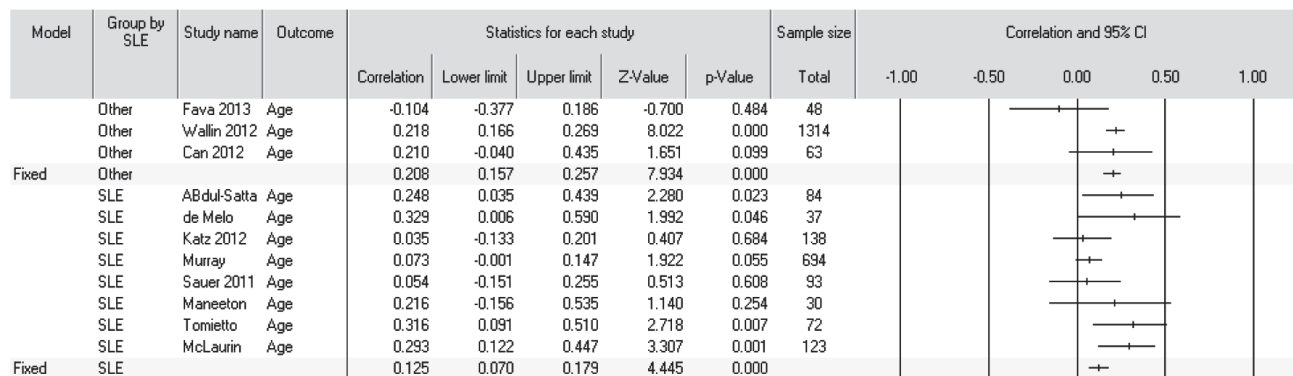


Figure 3B. Forest plot of age

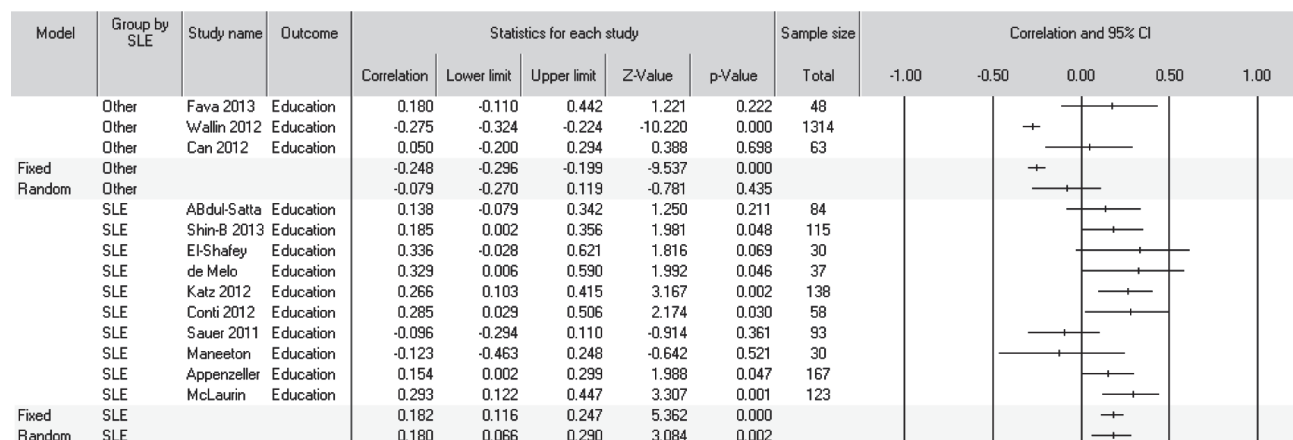


Figure 3C. Forest plot of education

Figure 3. Forest plot of each correlates of cognitive impairment.

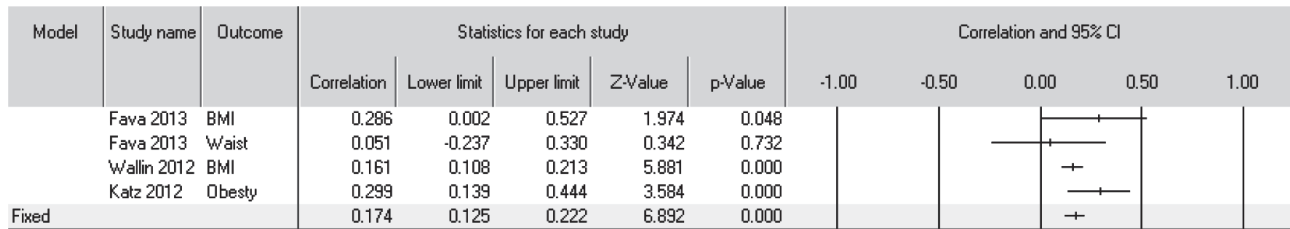


Figure 3D. Forest plot of obesity

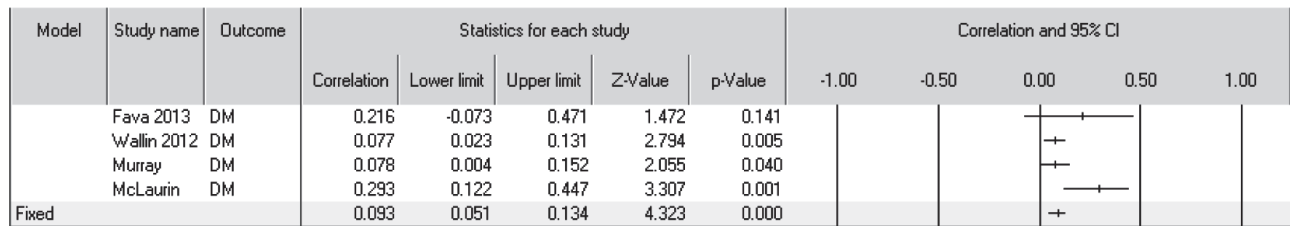


Figure 3E. Forest plot of past history of diabetes mellitus

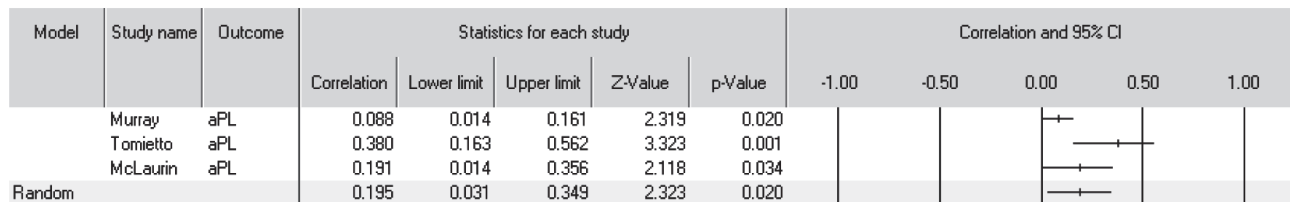


Figure 3F. Forest plot of aPL

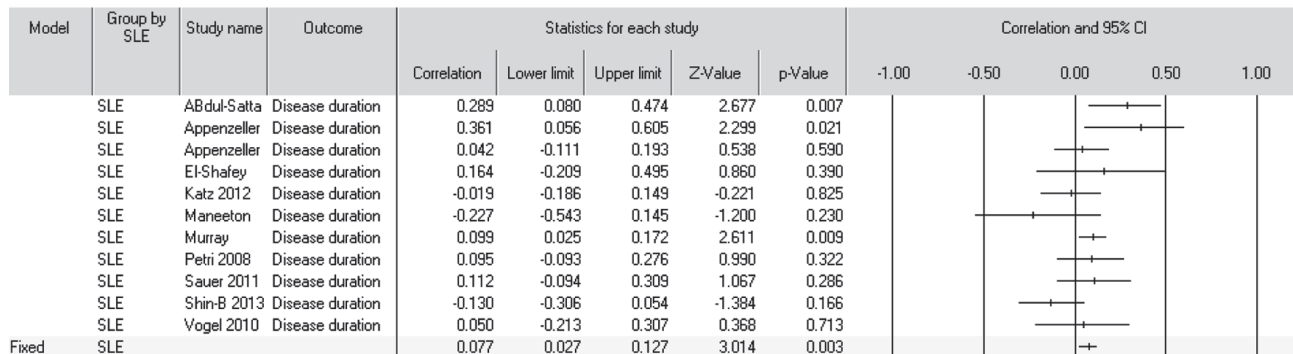


Figure 3G. Forest plot of disease duration

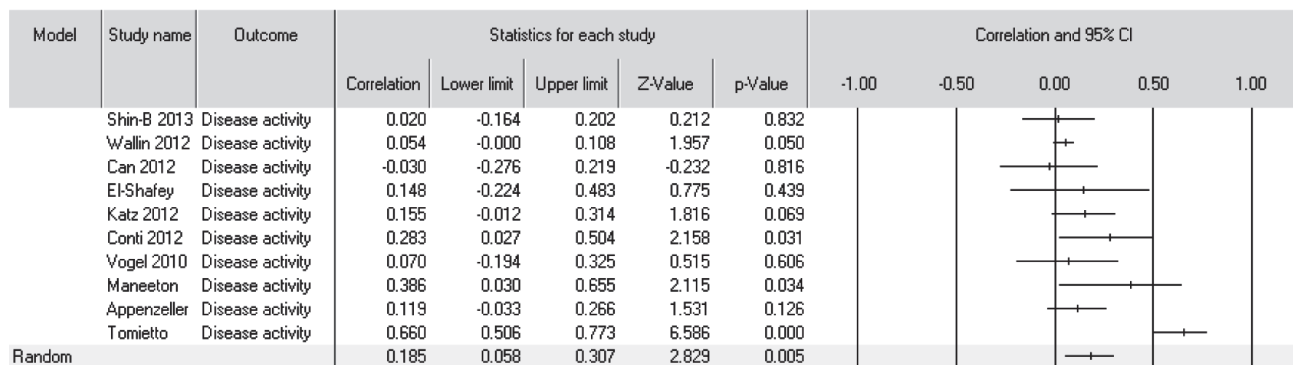


Figure 3H. Forest plot of disease activity

Figure 3. Forest plot of each correlates of cognitive impairment (Continued).

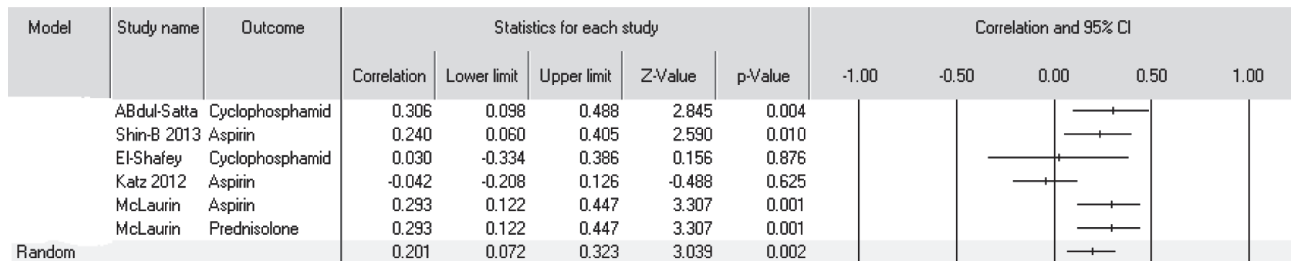


Figure 3I. Forest plot of overall drug related factors

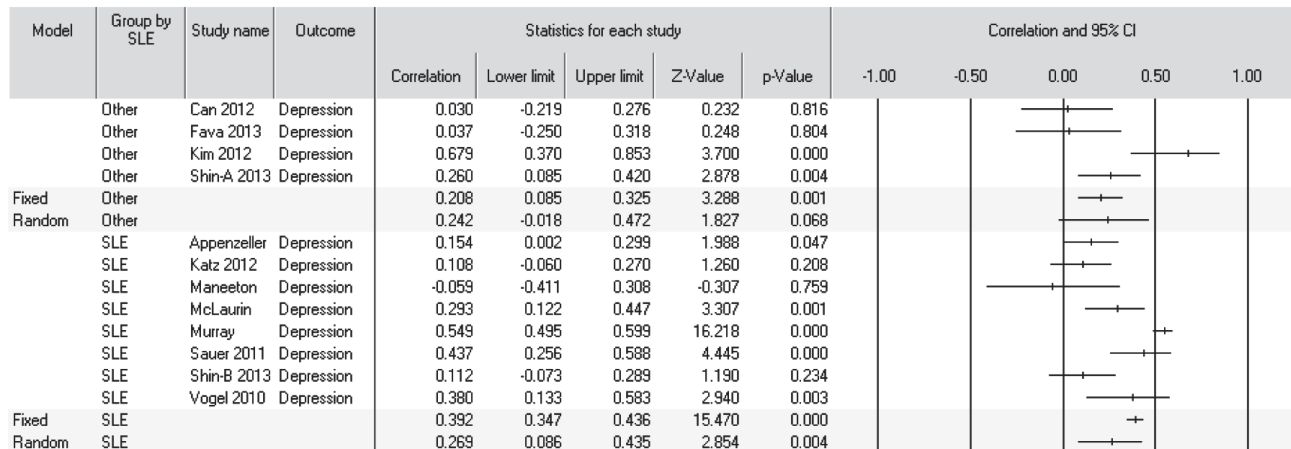


Figure 3J. Forest plot of depression

Figure 3. Forest plot of each correlates of cognitive impairment (Continued).

심혈관질환과 인지손상 사이의 관련성은 총 3편의 연구에서 2,123명을 대상으로 분석되었으며 동질성 검정 결과, 동질하지 않았으나($Q=9.75$, $p=.008$) 분석에 포함된 연구의 편수가 적어 효과크기의 이상치를 제외하거나 류마티스질환의 유형별로 구분하여 메타-ANOVA를 시행하는 방식은 적용하지 않고 대신 임의효과 모형을 사용하여 평균 가중 상관계수를 산출하는 방식을 적용한 결과, 산출된 계수는 .07이었으며 통계적으로 유의하지 않았다($z=1.22$, $p=.222$). 고혈압과 인지손상 사이의 관련성은 3편의 연구에서 889명을 대상으로 분석되었다. 연구들 사이에 동질성이 존재하지 않은 것으로 나타났으나($Q=7.01$, $p=.030$) 앞서와 같은 이유로 임의효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .20이었으며 통계적으로 유의하였다($z=2.38$, $p=.018$). 당뇨와 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 4편(2179명)이었으며 서로 동질한 것으로 나타나($Q=6.44$, $p=.092$) 고정효과 모형으로 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .09였으며 통계적으로 유의하였다($z=4.32$, $p<.001$) (Table 2 & Figure 3).

4) 생리적 요인과 인지손상과의 관련성

생리적 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 5편

으로 961명을 대상으로 이루어졌으며 연구들이 서로 동질하여($Q=7.46$, $p=.059$) 고정효과 모형으로 생리적 요인 전체의 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .24였고 통계적으로 유의하였다($z=3.53$, $p<.001$). 생리적 요인으로는 주로 혈중 aPL, Anti-cardiolipin IgM, Ch/cr 등이 포함되었는데 Anti-cardiolipin IgM, Ch/cr은 인지손상과의 관련성을 분석한 연구가 1~2 편에 불과하여 메타-분석에서 제외되었다.

aPL과 인지손상 사이의 관련성은 총 3편의 연구에서 889명을 대상으로 분석되었다. 연구들이 서로 동질하지 않은 것으로 나타났으나($Q=6.71$, $p=.035$) 분석에 포함된 연구의 편수가 적어 임의효과 모형으로 평균 가중 상관계수를 산출하는 방식을 적용한 결과, 산출된 계수가 .20으로 통계적으로 유의하였다($z=2.32$, $p=.020$) (Table 2 & Figure 3). 그러나 생리적 요인의 경우는 출판편차의 위험이 있으므로 이러한 결과 해석에 주의가 요구된다.

5) 질병 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성

질병 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 17편으로 3,177명을 대상으로 이루어졌으며 연구들이 서로 동질하지 않아($Q=311.44$, $p<.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 2개의 연구

를 제외하고 동질성을 검정한 결과, 역시 동질하지 않았다($Q=96.12$, $p<.001$). 다음으로 류마티스질환의 유형에 따라 루푸스군(13개)과 다른 질환군(6개)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행한 결과, 두 집단 사이에 차이가 없는 것으로, 즉 동질한 것으로 나타나($Q=0.03$, $p=.872$) 질환별로 동질성을 검정하여 평균 가중 상관계수를 산출하지 않고 대신 임의효과 모형을 적용하여 질병 관련 요인 전체의 평균 가중 상관계수를 산출하였으며 산출된 계수는 .09로 통계적으로 유의하였다($z=2.51$, $p=.012$). 질병 관련 요인으로는 유병기간, 통증, 피로, 질환 활동성(Disease activity) 등이 포함되었다.

류마티스질환 유병 기간과 인지손상 사이의 관련성은 총 11편의 문헌에서 1,559명을 대상으로 분석되었다. 연구들의 동질성을 검정한 결과, 서로 동질한 것으로 나타나($Q=16.88$, $p=.077$) 고정효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .08이었으며 통계적으로 유의하였다($z=3.01$, $p=.003$).

통증과 인지손상 사이의 관련성은 총 4편의 문헌에서 316명을 대상으로 분석되었으며 동질성 검정 결과, 동질하지 않은 것으로 나타났으나($Q=16.37$, $p<.001$) 분석에 포함된 논문의 편수가 많지 않으므로 효과크기의 이상치를 제외하거나 류마티스질환의 유형별로 나누어 메타-ANOVA를 시행하지 않고 임의효과 모형을 사용하여 평균 가중 상관계수를 산출하는 방식을 적용하였다. 그 결과, 산출된 계수는 .04로 통계적으로 유의하지 않았다($z=0.24$, $p=.810$).

피로감과 인지손상 사이의 관련성도 총 4편의 연구에서 302명을 대상으로 분석되어 동질하지 않은 것으로 나타났으나($Q=16.16$, $p=.001$) 통증과 마찬가지로 분석에 포함된 연구의 편수가 많지 않으므로 임의효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출하는 방식을 적용하였다. 그 결과, 산출된 계수는 .25였으며 통계적으로 유의하지 않았다($z=1.57$, $p=.117$).

질환 활동성과 인지손상 사이의 관련성은 총 10편의 문헌에서 2,822명을 대상으로 분석되었다. 연구들이 서로 동질하지 않은 것으로 나타나($Q=248.48$, $p<.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 2개의 연구를 제외하고 동질성 검정을 수행한 결과 역시 동질하지 않았다($Q=42.77$, $p<.001$). 다음으로 류마티스질환의 유형에 따라 나누어 메타-ANOVA를 시행하고자 하였으나 다른 질환군에 포함된 연구의 편수가 적어(2편) 질환별로 동질성을 검정하는 방식은 적용하지 않았으며 대신 임의효과 모형을 평균 가중 상관계수를 산출하였다. 산출된 평균 가중 상관계수는 .19로 통계적으로 유의하였다($z=2.83$, $p=.005$) (Table 2, Figure 3).

6) 약물 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성

약물 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 6편으로 643명을 대상으로 이루어졌으며 연구들이 서로 동질하지 않

아($Q=18.69$, $p=.008$) 효과크기에서 이상치를 보인 1개를 제외하고 동질성 검정을 수행한 결과, 역시 동질하지 않았다($Q=12.49$, $p=.029$). 약물 관련 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구의 편수가 많지 않았으므로 류마티스질환 유형별로 구분하여 메타-ANOVA를 시행하지 않고 대신 임의효과 모형을 약물 관련 요인 전체의 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .20이었고 통계적으로 유의하였다($z=3.04$, $p=.002$). 류마티스질환 환자의 인지손상과의 관련성이 분석된 약물은 Aspirin, Prednisolon, Cyclophosphamid 등이었으나 Prednisolon과 Cyclophosphamid는 3편 이하의 연구에서 분석되었기 때문에 본 메타-분석에 포함하지 않았다.

Aspirin과 인지손상과의 관련성은 총 3편의 문헌에서 376명을 대상으로 분석되었으며 연구들이 서로 동질하지 않아($Q=8.73$, $p=.013$) 임의효과 모형을 평균 가중 상관계수를 산출하였으며 산출된 계수는 .16로 통계적으로 유의하지 않았다($z=1.52$, $p=.129$) (Table 2 & Figure 3).

7) 정서-심리적 요인과 인지손상 사이의 관련성

정서-심리적 요인과 인지손상 사이의 관련성을 분석한 연구는 총 14편으로 1,727명을 대상으로 이루어졌으며 연구들이 서로 동질하지 않아($Q=118.47$, $p<.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 2개의 연구를 제외하고 동질성 검정을 실시한 결과, 역시 동질하지 않았다($Q=90.91$, $p<.001$). 다음으로 류마티스질환의 유형에 따라 루푸스군(8개)과 다른 질환군(4개)으로 나누어 동질성 검정을 시행한 결과, 모두 동질하지 않았다($Q=77.41$, $p<.001$; $Q=21.48$, $p=.003$ 순). 따라서, 임의효과 모형을 적용하여 심리적 요인 전체의 평균 가중 상관계수를 산출한 결과, .25였으며 통계적으로 유의하였다($z=4.04$, $p<.001$). 인지손상과 관련성이 분석된 정서-심리적 요인들은 불안, 우울, 그리고 스트레스 등이었는데 스트레스와 인지손상 사이의 관련성은 2편의 연구에서만 분석되었기 때문에 메타-분석에서 제외되었다.

우울과 인지손상과의 관련성은 총 12편의 문헌에서 1,671명을 대상으로 분석되었다. 연구들이 서로 동질하지 않아($Q=89.85$, $p<.001$) 효과크기에서 이상치를 보인 2개의 연구를 제외하고 동질성 검정을 실시한 결과, 동질하지 않았다($Q=80.61$, $p<.001$). 다음으로 류마티스질환의 유형에 따라 루푸스군(8개)과 다른 질환군(4개)으로 나누어 메타-ANOVA를 시행한 결과, 두 집단 사이에 차이가 있는 것으로 제시되었다($Q=8.51$, $p=.004$). 이에 질환 별로 동질성을 검정한 결과, 루푸스군 내에서는 동질하지 않았으나($Q=63.88$, $p<.001$) 다른 질환군 내에서는 동질하였다($Q=3.00$, $p=.222$). 따라서, 루푸스군은 임의효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출하였으며 산출된 계수는 .27로 통계적으로 유의하였고($z=2.85$,

$p=.004$) 다른 질환군은 고정효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관 계수를 산출하였으며 산출된 계수는 .21으로 통계적으로 유의하였 다($z=3.29$, $p=.001$).

불안과 인지손상 사이의 관련성은 총 5편의 문헌에서 269명을 대상으로 분석되었으며 동질성 검정 결과, 동질하지 않았으므로($Q=5.46$, $p=.004$) 임의효과 모형을 적용하여 평균 가중 상관계수를 산출하였다. 산출된 평균 가중 상관계수는 .18이었으며 통계적으로 유의하지 않았다($z=1.40$, $p=.161$).

논 의

본 연구에서는 류마티스질환의 인지손상과 관련된 요인들(일반적 특성, 건강 위험 요인, 기저질환, 생리적 요인, 류마티스질환 관련 요인, 약물 관련 요인, 정서-심리적 요인)에 대한 체계적 문헌고찰과 메타-분석을 통해 각 요인들과 인지손상 사이의 종합된 관련성을 제시하고자 수행되었다. 이러한 연구 목적을 위해 탐색된 총 1,658개의 문헌들 중 23개의 문헌이 선택되었는데 류마티스질환을 대상으로 하지 않은 연구, 결과변수가 인지손상을 측정하지 않은 연구, 고찰 연구, 동물을 대상으로 수행한 연구, 사례보고 연구, 통계량이 보고 되지 않은 연구 등은 체계적 고찰 및 메타분석에서 배제되었다.

본 연구를 위해 선택된 문헌들을 체계적으로 고찰한 결과에 따르면 류마티스질환 중 인지손상과 관련된 연구가 가장 많이 수행된 질환은 루푸스였다. 연구들에 포함된 대상자들은 주로 여성이었으며 평균 연령은 46.50세였다. 40대는 사회적으로 높은 생산성이 기대 되는 연령대인데 류마티스질환 환자는 아직 이른 연령대에 인지손상이 초래됨으로써 사회적 기대에 부응하기 어려운 현실과 마주하고 있음을 알 수 있었다.

또한 류마티스질환의 인지손상 관련 연구들을 고찰한 결과, 인지 손상을 측정하기 위해 Mini Mental State Evaluation (MMSE) 도구가 가장 많이 사용하였음을 볼 수 있었다. MMSE 도구는 임상에서 노인성 치매를 사정하기 위해 널리 사용하는 도구이다[22]. 이 도구는 간편하고 측정이 쉬운 장점을 가지고 있으나 류마티스질환 환자들은 치매에 비해 경한 수준의 인지손상을 보이기 때문에 MMSE 도구 보다는 경증 인지손상을 사정하는 도구가 더 적합할 것으로 사료 된다. MMSE 외에 Neuropsychological Battery도 다수의 연구들에서 적용되었는데 이 도구는 정확한 결과를 제공하기는 하나 사정하는데 많은 시간이 소요되는 단점이 있다. 류마티스질환 환자의 인지 손상에 영향을 미치는 변수들을 규명하기 위해서는 이 질환군의 인지 손상을 측정하는데 적합하면서도 간편한 도구를 사용하는 것이 무엇보다 중요하므로 류마티스질환 환자의 인지손상을 측정하는데 있어 적합한 도구가 개발되어 타당성이 검증될 필요가 있는 것으로

사료된다.

한편, 요인들과 인지손상 사이의 관련성을 종합하기에 앞서 동질성 검정을 시행한 결과, 대부분의 요인에서 연구 결과들이 동질하지 않은 것으로 나타났다. 이처럼 동질성이 확보되지 않은 이유를 파악 하기 위해 메타분석을 통해 제시된 Forest plot과 연구내용들을 검토한 결과, 분석에 포함된 연구들 중 각 요인에 대한 효과크기에 있어 특이값을 갖는 연구들(Outlier)이 있었던 점과 연구들에서 포함한 대상자의 질환군이 루푸스, 섬유근육통, 류마티스 관절염 등으로 동질하지 않았던 점이 주요 이유인 것으로 파악되었으며 그 외 인지손상을 측정하기 위해 다양한 도구들이 사용된 점도 동질성이 확보되지 못한 이유가 될 수 있을 것으로 추론되었다.

루푸스는 심장, 폐, 피부, 관절, 혈구 생성 기관, 신장뿐 아니라, 중추신경계에도 부정적인 영향을 미치며 이로 인해 신경-정신적 증후군(Neuropsychiatric syndromes)이 나타나게 된다[23]. 신경-정신적 증후군은 뇌졸중과 같은 증상을 경험하는 것을 말하는데, 즉 두통, 정서장애, 경련과 함께 인지손상을 보이게 된다[24]. 한편, 섬유조직염이나 류마티스 관절염에서 인지손상이 일어나는 기전은 루푸스와 같이 분명하게 밝혀지지 않았으나 통증, 피로, 우울, 불안과 같이 류마티스질환에서 흔히 나타나는 증상들로 인해 인지손상이 일어나게 되는 것으로 보고되었다[12]. 본 연구자들이 류마티스 질환의 유형이 연구들의 동질성을 떨어뜨리는데 영향을 미치는 것으로 추론한 이유는 이처럼 루푸스와 다른 류마티스질환군에서 인지 손상이 일어나는 기전이 다르기 때문이다. 따라서, 루푸스의 인지 손상에 대한 임상적 관리는 신경-정신적 증후군에 초점을 맞추어 이루어져야 하는 반면, 다른 질환군은 질환과 관련된 증상을 완화 시키는데 초점을 맞추어 이루어져야 할 것으로 판단된다.

연구 결과, 대상자의 일반적 특성 전체와 인지손상 사이에는 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났는데, 특히 루푸스 환자의 경우 일반적 특성과 인지손상 사이에 유의한 관련성이 있는 것으로 제시되었다. 일반적 특성 중 연령 및 교육정도가 인지손상과 유의한 상관 관계를 보였다. 연령이 높을수록 교육정도가 낮을수록 인지손상의 정도가 심한 것으로 제시되었다. 연령과 교육정도는 만성질환자뿐 아니라, 건강한 사람들의 인지손상과도 관련이 있으며 치매와 같은 중증 인지손상에서 경증 인지손상에 이르기까지 중요한 영향을 미치는 변수인 것으로 알려져 있다[25].

메타-분석 결과, 건강위험요인 전체와 인지손상 사이에는 유의한 관련이 있었으며 건강위험요인 중 비만과 인지손상 사이의 관계가 유의한 것으로 제시되었다. 즉, 비만할수록 인지손상의 정도가 높아지는 것으로 나타났다. 노인들을 대상으로 수행된 연구들을 통해 경증 인지손상 환자의 비만도가 정상인에 비해 낮은 것으로 보고되었는데[25,26] 본 연구에서는 이와 상반된 결과가 제시되었다. 이렇게

상반된 결과는 비만 패러독스로 설명이 가능할 것으로 보인다. 비만 패러독스란 고령기의 비만은 인지손상의 위험을 낮추나 중년기의 비만은 오히려 높인다는 견해이다. 본 연구는 중년기 류마티스질환자들로부터 얻어진 결과들을 메타-분석하였으므로 비만일수록 인지손상의 정도가 높아지는 결과가 나타난 것으로 보인다. 류마티스질환의 경우 비만할수록 통증이 더 심해지는 것으로 알려져 있는데 본 연구 결과, 비만할수록 인지손상의 정도도 더 높아지는 것으로 제시됨으로써 비만을 예방 및 조절하는 것이 류마티스질환 환자의 전반적인 건강 지각을 높이는데 중요한 것으로 판단된다.

류마티스질환 외에 대상자가 가지고 있는 기저질환 전체와 인지손상과의 관련성은 본 연구 결과, 유의한 것으로 나타났으며 기저질환 중 특히 당뇨와 고혈압이 유의한 관련성을 보였다. 당뇨와 고혈압은 인지손상의 위험을 1.4~1.5배 높이며 뇌기능 장애를 유발하여 인지손상을 가속화 시키게 되는 것으로 보고된 바가 있다[27]. 본 연구에서 종합된 결과는 류마티스질환과 함께 당뇨나 고혈압과 같은 기저질환을 가지고 있는 경우 인지손상의 위험이 더 높아질 수 있음을 뒷받침하는 근거가 된다.

생리적 요인 전체와 인지손상 사이의 관련성도 유의한 것으로 나타났으며 생리적 요인 중 혈중 aPL 지수와 인지손상 사이의 관계가 유의한 것으로 제시되었는데 aPL의 효과크기는 중간크기였다. 혈중 aPL이 인지손상과 관련이 있는 것으로 일관되게 보고되어 왔으나[28] 어떤 기전에 의해 aPL이 인지기능을 저하시키게 되는지는 분명히 밝혀진 바가 없다.

연구 결과, 질환 관련 요인 전체와 인지손상과의 관련성도 유의하였는데 질환 관련 요인 중 인지손상과 관련성이 큰 변수는 질환의 활동성이었는데 중간크기의 효과크기를 보였다. 류마티스질환과 같이 완회기와 악회기가 교대로 나타나는 전신 염증성 질환의 경우 질환의 활동성을 파악하는 것이 약물 및 기타 치료방침을 결정하는데 있어 중요하다[29]. 질환의 활동성은 매우 복합적인 개념으로 환자가 경험하는 증상(통증, 부종이 일어난 관절의 개수 등), 혈액검사 결과(ESR이나 CRP와 같은 혈액 염증 지수), 방사선 검사 결과, 환자의 주관적 건강상태 등 다양한 정보를 종합하여 판단하게 된다[28]. 질환의 활동성이 높다는 것은 질환의 진행 과정상 염증이 활발함을 나타내며 이로 인해 환자가 신체-심리-사회적 차원의 복합적인 임상증상을 경험하게 됨을 의미한다. 따라서, 질환의 활동성이 인지기능에 부정적인 영향을 미칠 수 있음이 쉽게 예측될 수 있으며 본 연구의 결과는 그러한 예측을 뒷받침하는 경험적 근거가 된다.

정서-심리적 요인 전체와 인지손상 사이의 관련성도 유의한 것으로 나타났으며 정서-심리적 요인 중 특히 우울과 인지손상 사이의 관계가 유의한 것으로 제시되었다. 우울이 인지기능에 부정적인 영향을 미친다는 사실은 널리 알려져 있는데 한 연구에서는 우울이 인

지기능에 미치는 영향은 아밀로이드 관련 신경병리가 인지기능에 미치는 영향 보다 더욱 강할 수 있다고 주장하기도 하였다[30]. 본 연구 결과, 우울은 인지손상에 대해 중간 크기의 효과를 보이는 것으로 나타났다. 우울 외에 질환의 활동성, aPL, 고혈압 등의 변수도 인지손상에 대해 중간 크기의 효과를 보였다. 한편, 류마티스질환의 주요 증상인 통증과 피로의 인지손상에 대한 효과는 유의하지 않았으며 질병을 앓은 기간은 작은 효과크기를 갖는 것으로 제시되었다.

본 연구의 결과를 종합하여 볼 때 류마티스질환의 인지손상과 관련된 요인에는 연령 및 교육정도와 같은 일반적 특성, 비만과 같은 건강 위험행위, 당뇨 및 고혈압과 같은 병력, aPL과 같은 생리적 지수, 질환의 활동성과 같은 질환 관련 특성, 그리고 우울과 같은 정서적 요인 등이 포함되는 것으로 나타났다. 따라서, 류마티스질환 환자들의 인지손상을 예방 및 관리하기 위해서는 환자들이 류마티스질환뿐 아니라, 당뇨 및 고혈압과 같은 기왕력에 대해 어떻게 관리하고 있는가를 주의 깊게 감찰할 필요가 있으며 건강의 실천을 강조하되 특히 체중 조절에 관심을 갖도록 교육하는 것이 중요하다. 류마티스질환 환자들은 관절의 통증이나 염증으로 인해 활동을 중단하거나 감소시키는 경향을 보여 쉽게 비만해질 수 있는 위험에 노출되어 있다. 따라서, 체중 조절의 동기 및 의지를 갖도록 돕는 것이 이 환자들의 간호에 있어 중요한 과제이다. 또한 정기적인 통원치료를 통해 질환의 활동성을 감찰하고 이에 대한 적절한 관리가 이루어질 수 있도록 교육하는 것도 인지손상의 예방 및 관리를 위해 매우 중요한 부분이라 할 수 있다. 류마티스질환 환자에서 인지손상을 관리하기 위해 중요한 요인 중 하나가 우울이다. 류마티스질환의 경우 분명한 기전은 밝혀지지 않았으나 질환의 진행과정에서 흔히 우울증이 동반되는 것으로 알려져 있다. 류마티스 환자의 우울은 환자의 정서 및 심리적 장애를 관리하는 차원에서 중요할 뿐 아니라, 인지손상을 관리하는 차원에서도 중요한 것으로 판단된다.

결론

본 연구에서는 류마티스질환의 인지손상과 관련된 다차원적 요인들에 대한 체계적 문헌고찰과 메타-분석을 통해 각 요인들과 인지손상 사이의 종합된 관련성을 제시하고자 수행되었다. 연구 결과에 따르면 일반적 특성 중 연령과 교육 수준이 인지손상과 유의한 관련성을 보였으며 건강위험 요인 중에서는 비만과 인지손상 사이의 관계가 유의한 것으로 제시되었는데 비만할수록 인지손상의 정도가 높아지는 것으로 나타났다. 기저질환과 인지손상과의 관련성의 경우는 기저질환 중 특히 당뇨와 고혈압이 유의한 관련성을 보였으며 생리적 요인 중에서는 혈중 aPL 지수와 인지손상 사이의 관계가 유의한 것으로 제시되었다. 약물 관련 요인 중에서 인지손상과 유의한

관련성을 보이는 변수는 없었다. 질환 관련 요인 중 특히 인지손상과 관련성이 큰 변수는 질환의 활동성이었으며 정서-심리적 요인 중 우울이 인지손상에 중요한 영향을 미치는 것으로 제시되었다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declared no conflict of interest.

REFERENCES

- de Melo LF, Da-Silva SL. Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52(2):181-188.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000200003>
- Ministry of Health & Welfare, Korea Centers for Disease Control & Prevention. Korea health statistics 2011: Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES V-2). Seoul: Author of Health & Welfare; 2012.
- Kim TH. Ankylosing spondylitis and woman. *Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;19(4):171-172.
<http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2012.19.4.171>
- Bartolini M, Candela M, Brugini M, Catena L, Mari F, Pomponio G, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2002;20(4):491-497.
- Julian LJ, Yazdany J, Trupin L, Criswell LA, Yelin E, Katz PP. Validity of brief screening tools for cognitive impairment in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(3):448-454.
<http://dx.doi.org/10.1002/acr.21566>
- Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashid S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2008;139(3):610-616. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.017>
- Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69(Suppl 2):20-24.
- Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Kron M, Gottfries CG. A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the Fibro Fatigue scale). *Journal of Psychosomatic Research*. 2002;52(6):501-509. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00315-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00315-4)
- Hanly JG, Su L, Omside A, Farewell VT, Fisk JD. Screening for cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(7):1371-1377.
<http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111504>
- Fava A, Plastino M, Cristiano D, Spanò A, Cristofaro S, Opipari C, et al. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(4):619-627. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9421-3>
- Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;57(8):1461-1472.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.23098>
- Can SS, Gencay-Can A. Assessment of cognitive function in patients with fibromyalgia using the clock drawing test. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2012;20(3):177-182.
<http://dx.doi.org/10.3109/10582452.2012.704145>
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0. London, UK: The Cochrane Collaboration; 2011.
- PRISMA. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA) [Internet]. London, UK: Author; 2013 [cited 2015 January 15]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/News.aspx>.
- SIGN. The Scottish intercollegiate guidelines network (SIGN) [Internet]. Edinburgh, UK: Author; 2013 [cited 2015 January 15]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html#>.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report of the international working group on mild cognitive impairment. *Journal of Internal Medicine*. 2004;256(3):240-246. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x>
- Cummings G, Lee H, Macgregor T, Davey M, Wong C, Paul L, et al. Factors contributing to nursing leadership: A systematic review. *Journal of Health Services Research and Policy*. 2008;13(4):240-248. <http://dx.doi.org/10.1258/jhsrp.2008.007154>
- Bolanowski SJ, Gescheider GA, editors. *Comprehensive meta-analysis: A computer program for research synthesis*. Englewood, NJ: Biostat Inc.; 1991.
- Song HY. *Meta analysis*. Paju: Cheong Moon Gak Publishing Co.; 1998.
- Meguro K, Ishii H, Yamaguchi S, Ishizaki J, Sato M, Hashimoto R, et al. Prevalence and cognitive performances of clinical dementia rating 0.5 and mild cognitive impairment in Japan. The Tajiri project. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2004;18(1):3-10. <http://dx.doi.org/10.1097/00002093-200401000-00002>
- Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ: British Medical Journal*. 2000;320(7249):1574-1577.
- Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *Journal of Neurology*. 2010;257(4):630-637.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5387-9>
- El-Shafey AM, Abd-El-Geleel SM, Soliman ES. Cognitive impairment in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *The Egyptian Rheumatologist*. 2012;34(2):67-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2012.02.002>

24. Oh HS, Kim JS, Shim EB, Seo WS. Development and clinical validity of a mild vascular cognitive impairment assessment tool for Korean stroke patients. *Asian Nursing Research*. 2015;9(3):226-234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anr.2015.04.005>
25. Park M, Sung MR, Kim SK, Lee DY. Comparison of demographic characteristics, comorbidity, and health habits of older adults with mild cognitive impairment and older adults with normal cognitive function. *Journal of Korean Academy of Nursing*. 2014;44(4):351-360. <http://dx.doi.org/10.4040/jkan.2014.44.4.351>
26. Vidoni ED, Townley RA, Honea RA, Burns JM. Alzheimer disease biomarkers are associated with body mass index. *Neurology*. 2011;77(21):1913-1920. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318238eec1>
27. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 2007;64(12):1734-1740. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.64.12.1734>
28. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, Criswell LA, Trupin L, Yelin EH, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(9):1328-1333. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21691>
29. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RA-DAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RA-DAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care & Research*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20621>
30. Royall DR, Palmer RF. Alzheimer's disease pathology does not mediate the association between depressive symptoms and subsequent cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(3):318-325. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.11.009>

Appendix 1. References Included In Systematic Review And Meta-analysis

1. Abdul-Sattar AB, Goda T, Negm MG. Neuropsychiatric manifestations in a consecutive cohort of systemic lupus erythematosus: A single center study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2013;16(6):715-723. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185x.12213>
2. Fava A, Plastino M, Cristiano D, Spanò A, Cristofaro S, Opipari C, et al. Insulin resistance possible risk factor for cognitive impairment in fibromyalgic patients. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(4):619-627. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-013-9421-3>
3. Can SS, Gencay-Can A. Assessment of cognitive function in patients with fibromyalgia using the clock drawing test. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2012;20(3):177-182. <http://dx.doi.org/10.3109/10582452.2012.704145>
4. El-Shafey AM, Abd-El-Geleel SM, Soliman ES. Cognitive impairment in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *The Egyptian Rheumatologist*. 2012;34(2):67-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejr.2012.02.002>
5. Reyes Del Paso GA, Pulgar A, Duschek S, Garrido S. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *European Journal of Pain*. 2012;16(3):421-429. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x>
6. de Melo LF, Da-Silva SL. Neuropsychological assessment of cognitive disorders in patients with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2012;52(2):181-188. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042012000200003>
7. Vogel A, Bhattacharya S, Larsen JL, Jacobsen S. Do subjective cognitive complaints correlate with cognitive impairment in systemic lupus erythematosus? A Danish outpatient study. *Lupus*. 2011;20(1):35-43. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310382430>
8. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*. 2004;26(5):339-343. <http://dx.doi.org/10.1358/mf.2004.26.5.831324>
9. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*. 2007;57(8):1461-1472. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23098>
10. Kozora E, Arciniegas DB, Filley CM, Ellison MC, West SG, Brown MS, et al. Cognition, MRS neurometabolites, and MRI volumetrics in non-neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Preliminary data. *Cognitive and Behavioral Neurology*. 2005;18(3):159-162. <http://dx.doi.org/10.1097/01.wnn.0000181543.05064.4b>
11. Katz P, Julian L, Tonner MC, Yazdany J, Trupin L, Yelin E, et al. Physical activity, obesity, and cognitive impairment among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(4):502-510. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21587>
12. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scrivo R, Rezai S, Ceccarelli F, et al. Neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies, disease activity and chronic damage. *PLoS One*. 2012;7(3):e33824. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0033824>
13. Kim SH, Kim SH, Kim SK, Nam EJ, Han SW, Lee SJ. Spatial versus verbal memory impairments in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*. 2012;32(5):1135-1142. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1762-1>
14. Peralta-Ramírez MI, Coin-Mejías MA, Jiménez-Alonso J, Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Caracul-Romero A, et al. Stress as a predictor of cognitive functioning in lupus. *Lupus*. 2006;15(12):858-864. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306071404>
15. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Sampedro M, Wallace DJ, Weisman MH, et al. Cognitive function in a systemic lupus erythematosus inception cohort. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(9):1776-1781.
16. Nowicka-Sauer K, Czuszyńska Z, Smolenska Z, Siebert J. Neuropsychological assessment in systemic lupus erythematosus patients: Clinical usefulness of first-choice diagnostic tests in detecting cognitive impairment and preliminary diagnosis of neuropsychiatric lupus. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011;29(2):299-306.
17. Shin SY, Katz P, Julian L. Relationship between perceived cognitive dysfunction and objective neuropsychological performance in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(3):481-486. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21814>
18. Shin SY, Julian L, Katz P. The relationship between cognitive function and physical function in rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2013;40(3):236-243. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120871>
19. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipeltö M. Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: A population-based study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;31(3):669-676. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2012-111736>
20. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Cognitive impairment and employment status in systemic lupus erythematosus: A prospective longitudinal study. *Arthritis and Rheumatism*. 2009;61(5):680-687. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24346>
21. Maneeton B, Maneeton N, Louthrenoo W. Cognitive deficit in patients with systemic lupus erythematosus. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2010;28(1):77-83.
22. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, Criswell LA, Trupin L, Yelin EH, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(9):1328-1333. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21691>
23. McLaurin EY, Holliday SL, Williams P, Brey RL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology*. 2005;64(2):297-303. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000149640.78684.ea>