

새로운 복막투석액

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 용 립

서 론

복막투석 기간의 증가와 함께 복막에는 여러 가지 형태적 및 기능적인 변화가 일어난다. 형태적으로는 당뇨병성 혈관병증과 유사한 여러 가지 혈관변화가 복막의 혈관에서 일어나며 또한 중피하 세포간질에는 콜라겐의 침착으로 섬유화 혹은 경화가 발생한다. 기능적으로는 복막의 용질 투과성이 증가하고 이에 따라 한외여과의 장애가 초래될 수 있다. 효과적인 투석을 위해서는 복막의 기능유지가 중요하다. 복막 손상의 원인으로는 반복적인 복막염과 생체 부적합한 투석액의 사용을 들 수 있다¹⁻⁶⁾. 1980년대 초의 높은 복막염의 빈도는 연결방법 (connectology)의 발달과 함께 그 빈도가 감소되고 있다^{7, 8)}. 현재 임상에서 보편적으로 사용되고 있는 복막 투석액은 osmotic agent로 포도당을 사용하고 buffer로는 젖산염을 함유한 투석액으로 여러 가지 점에서 생체 부적합하다. 복막투석 환자의 복막은 연간 약 3,000 리터라는 많은 양의 복막투석액에 지속적으로 노출된다. 따라서 생체적합성이 완벽하지 않은 투석액에 장기적으로 노출될 때 복막은 손상을 받게 된다. 저자는 현재 사용하고 있는 표준 투석액의 문제점을 간략히 기술하고 새로이 개

발되어 사용 중인 투석액과 함께 연구가 진행중인 투석액의 방향들에 대하여 살펴보고자 한다.

1. 표준 복막투석액의 문제점

이상적인 투석액의 성분은 간질액 (interstitial fluid)의 구성성분과 유사해야 한다⁹⁾. 포도당과 젖산을 주성분으로 하는 표준투석액은 고농도의 포도당 (1.36-3.86 gm/dL), 높은 삼투압 (364-485 mOsm/L), 낮은 pH (5.2-5.5), 높은 젖산농도 (35-40 mmol/L) 등으로 간질액의 구성성분과 많이 다르다 (Table 1). 표준 투석액이 복막손상을 일으키는 기전은 다음과 같다. 투석액에 존재하는 고농도의 포도당은 TGF- β 의 생성을 일으켜 복막의 섬유화를 일으킨다¹⁰⁾. 단백질이 고농도의 포도당에 노출되면 비효소화학적 반응 (non-enzymatic chemical reaction)으로 glycation이 일어나고 수일이 지나면 rearrangement에 의해 Amadori product가 생기며 수주가 지나면 cross-linking에 의하여 비가역적인 AGEs (advanced glycation end products)가 생겨 변성된 단백질에 의해서 조직의 형태적 변화가 일어나고 세포 활성화를 일으킨다. 복막이 고농도의 포도당을 함유한 투석액에 노출될 때 복막에 AGEs가 형성되고 혈관의 투과성이 증가한다¹¹⁾. 포도당을 함유한 투석액의 열소

Table 1. Bio-incompatible Components in Conventional Solutions and New Solutions

Bio-incompatible components in conventional solutions		Alternatives (New solution)
Glucose (%)	1.36-3.86	Glucose-free solutions : icodextrin, aminoacid solution, glycerol [†] , peptides [†]
GDPs*	High	Dual chamber bags
Lactate (mM)	35-40	Bicarbonate/lactate, bicarbonate, pyruvate [†]
Hyperosmolality (mOsm/kg)	350-550	Icodextrin
pH	5.2-5.5	Dual chamber bags

*GDPs : glucose degradation products

[†]Glycerol, peptides and pyruvate-buffered solutions are commercially not available.

독과정 및 보관 중에 발생하는 포도당 분해산물 (glucose degradation products : 이하 GDP)은 복막세포에 직접적인 독성을 가질 뿐만 아니라 AGEs의 생성을 촉진시킨다¹²⁾. 포도당 용액의 열소독과정에서 발생하는 GDP를 줄이기 위하여 투석액은 낮은 pH를 유지하는데 투석액의 젖산에 의한 낮은 pH는 세포내 산성화를 일으켜 복막 중피세포와 복강내 대식세포의 기능을 떨어뜨린다¹³⁻¹⁶⁾.

2. 비포도당 복막투석액 (glucose-free peritoneal dialysis solution)

포도당은 인체에 안전하고 가격이 저렴하여 경제적이며 효과적인 osmotic agent로 오랫동안 복막투석액에 사용되어 왔다⁹⁾. 그러나 투석액의 고포도당은 앞서 기술하였듯이 여러 가지 기전으로 복막에 손상을 줄 뿐만 아니라 투석 중 60%내지 80%가 복강에서 혈중으로 흡수되어 여러 가지 대사성 부작용을 일으키게 된다. 복강에서 흡수되는 포도당은 일일 열량섭취의 12%내지 34%에 불과하지만 비만, 포도당 내성, 고인슐린혈증 및 고지혈증 등의 대사성 부작용을 일으킬 수 있다¹⁷⁾. 포도당에 의한 여러 가지 부작용을 피하기 위하여 지난 수년간 여러 가지의 비포도당 물질들이 osmotic agent로 시험되어져 왔다. 현재 임상에서 사용 중인 비포도당 복막투석액으로는 polyglucose인 icodextrin과 아미노산 용액이 있고 시험 중인 용액으로는 glycerol 용액과 dipeptide 용액 및 이런 비포도당 물질의 혼합용액이 있다. 포도당 부하 (glucose load)를 줄이기 위하여 비포도당 물질과 포도당을 혼합한 용액들도 시험 중에 있다.

1) Icodextrin 용액

Icodextrin은 평균 분자량이 16,500인 포도당 중합체 (glucose polymer)로 전분의 가수분해에 의해 생성된다. 다양한 크기의 올리고당류가 용액 속에 분포하는데 전체의 85% 이상은 분자량이 1,638에서 45,000 Dalton으로 장시간 저류시켜도 20%내지 35%만 흡수되므로 최고 16시간까지 지속적인 여과가 가능하다¹⁸⁾. 포도당 함유 투석액이 결정질 삼투 (crystalloid osmosis)에 의해 수분을 한외여과 시키는데 반해 icodextrin 용액은 교질삼투 (colloid osmosis)를 일으키고 주로 림프계를 통해 이동하기 때문에¹⁹⁾ 복막의 투과성이 증가된 환자 (high transporter)에서도 효과적으로 사용이 가능하다. 흡수된 포도당 중합

체는 혈중의 α -amylase에 의해 maltose, maltotriose, maltotetraose로 분해되고 (icodextrin degradation products) 최종적으로 조직의 maltase에 의해 분해되어 포도당이 되거나 소변 혹은 복강으로 배설된다¹⁸⁾. 혈중의 과도한 포도당 중합체와 maltose의 축적을 피하기 위하여 하루 1회만 사용한다^{9, 20)}. Icodextrin 용액의 삼투압은 혈장과 동일한 285 mOsm/kg 이고 pH는 5.2내지 5.6이다. Icodextrin 용액은 포도당을 함유하지 않고 GDP의 농도가 포도당 용액보다 낮아 GDP와 AGEs에 의한 복막의 장기적인 손상을 줄이며^{21, 22)} 포도당 투석액에 비하여 TGF- β 의 활성도를 감소시켜 복막섬유화를 감소시킨다고 한다²³⁾. MIDAS 연구 (The Multicenter Study of Icodextrin in CAPD)에 의하면 7.5% icodextrin 용액을 8 내지 12시간 저류했을 때 3.86%포도당 용액보다 한외여과량이 많거나 비슷했다고 한다²⁴⁾. 실제로 한외여과 부전 환자들에서 이 용액을 사용하여 기술생존율을 22개월 정도 연장시킬 수 있는 것으로 보고되고 있다²⁵⁾. 또한 solvent drag으로 β 2-microglobulin의 제거도 증가시킬 수 있다고 보고되고 있다²⁶⁾. Icodextrin의 부작용으로는 피부발진과 무균성 복막염을 들 수 있다. 피부발진의 빈도는 10.1% (포도당 용액 사용시 4.6%) 정도로 주로 첫 3주내에 나타나고 손바닥, 발바닥에 나타난다. 비교적 심하지 않은 발진으로 icodextrin을 중지하면 소실된다²⁷⁾. 화학적 복막염 (chemical peritonitis)이나 과민성 복막염 (hypersensitivity peritonitis)으로 추정되는 icodextrin에 의한 무균성 복막염은 증례로 보고되고 있다²⁸⁻³⁴⁾.

2) 아미노산용액

아미노산은 분자량이 75내지 204 Dalton으로 포도당보다 작은 저분자량의 용질에 속한다. 따라서 중량에 의한 백분율 (weight percentage)로 보았을 때 아미노산용액의 몰랄삼투압농도는 같은 농도의 포도당 용액보다 높다¹⁷⁾. 그러나 아미노산의 일부분이 이온상태로 존재하기 때문에 복강에서의 흡수속도는 포도당보다 약간 빠를 뿐이다. 현재 사용되고 있는 1.1% 아미노산용액은 1.5% 포도당용액과 비슷한 삼투효과를 가지며³⁵⁾ pH 6.2로 표준투석액보다 높고 포도당을 함유하지 않아 GDP의 생성이 없다. 따라서 낮은 pH와 glucose 및 GDP에 의한 복막의 손상을 줄일 수 있고 AGEs의 생성을 줄일 수 있다고 여겨진다^{36, 37)}. 다기관 연구에서 아미노산 용액은 단백질의 섭취부족으로

인한 영양실조에서 영양상태의 호전에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다³⁵⁾. 아미노산 용액을 사용하면 BUN의 상승과 경한 대사성 산증이 일어나므로 일일 1회 내지 2회로 사용이 제한된다.

3) Glycerol

Glycerol은 포도당의 완전한 대체물질로 연구되어 왔던 유일한 osmotic agent이다. 분자량 (92D)은 포도당 (180D)의 반경도로 같은 농도에서 포도당용액보다 높은 삼투압농도를 가진다. 1.4% glycerol 용액의 한외여과정도는 2.5% 포도당용액과 유사하다. Glycerol 용액은 고삼투압으로 포도당용액보다 낮은 농도로 사용이 가능하지만 작은 분자량 때문에 흡수속도가 빨라 결국 열량섭취량 (calorie intake)은 포도당용액과 비슷하다. Glycerol 용액을 사용하면 당뇨병 환자에서 포도당 항상성 (glucose homeostasis)이 호전되고 인슐린요구량은 감소된다. 그러나 고농도의 glycerol 용액은 일부 환자에서 glycerol의 혈중농도 증가로 hyperosmolar syndrome을 초래한다³⁸⁾. 주로 벨기에에서 행해진 장기 연구에 따르면 glycerol 용액은 대체로 장기간 사용하여도 환자의 생화학적 지표나 임상적으로 안전한 것 같다^{38, 39)}. 임상연구에서 주로 사용되는 1.4% glycerol 용액은 저류초기의 높은 삼투압차 때문에 한외여과량이 증가하는데 특히 저류 첫 1시간에 이 현상이 심하다. 그러나 1시간이 지나면 glycerol은 빠른 속도로 흡수되어 삼투압차가 감소하게 된다. 즉, 4.25% 포도당 용액에서 보이는 것과 같은 D/Plasma (dialysate-to-plasma ratio for sodium)의 dip이 glycerol 용액 저류 초기에 나타나며 이는 glycerol에 의한 여과에는 water channel이 중요함을 시사한다⁴⁰⁾. 열량의 섭취를 줄이고 영양상태의 호전을 위하여 아미노산과 glycerol의 혼합용액이 연구되어지고 있으며 향후 포도당에 의한 복막의 손상을 줄이기 위하여 사용될 수 있을 것으로 기대된다^{17, 40)}.

4) Peptides

아미노산 2개가 결합된 dipeptide는 아미노산에 비하여 두배의 분자량을 가져 흡수속도가 늦고 복강내에서 가수분해되어 아미노산을 생성하므로 지속적인 한외여과를 일으킬 수 있으며 아미노산용액의 사용으로 일어나는 영양상태의 호전을 기대할 수 있다⁴¹⁾. Short-chain polypeptides 함유 투석액 (평균 분자량 857D) 역시 지속적인 한외여과를 일으키고 단기간의

연구에서 임상적으로 안전함이 보고된 바 있다⁴²⁾.

5) 비포도당 혼합 투석액 (mixture of glucose-free solution)

(1) 1.36% 포도당/7.5% icodextrin

3 pore theory를 이용한 컴퓨터 시뮬레이션에서 colloid (7.5% icodextrin)와 crystalloid (1.36% 포도당) 용액의 혼합은 수분과 소디움의 제거에 좀 더 효율적일 것으로 예측되었다⁴³⁾. 실제 임상연구에서도 혼합용액은 colloid와 crystalloid osmotic phase가 혼합된 한외여과의 과정을 거쳐 한외여과량이 증가되었다고 한다. 따라서 이와 같은 혼합용액의 사용은 고포도당용액에 의한 과도한 포도당 (high glucose exposure)의 사용을 줄이고 장기간의 저류에 사용될 수 있을 것으로 기대된다⁴⁴⁾.

(2) 0.6% amino acid/1.4% glycerol

아미노산과 glycerol은 single bag에 넣었을 때 화학적 반응 없이 안정하며 열소독과정에서 caramelization이나 Maillard browning을 일으키지 않는다. 0.6% amino acid/1.4% glycerol 혼합용액은 상대적으로 낮은 아미노산의 농도 (상품화된 아미노산 용액의 농도는 1.1%)로 아미노산에 의한 혈중요소질소의 상승과 대사성 산증을 막을 수 있고 고농도의 glycerol에 의한 hyperosmolar syndrome을 막을 수 있다. 이 용액은 2.25% 포도당 용액과 같은 양의 한외여과를 일으키며 아미노산에 의한 영양상태의 호전과 glycerol에 의한 당대사 호전을 나타낼 것으로 기대된다⁴⁵⁾.

3. Low GDP solution

포도당과 함께 GDP는 복막손상의 가장 중요한 원인으로 생각되고 있다. GDP는 직접적으로 복막중피세포의 기능을 저하시키거나⁴⁶⁾ 이차적으로 후기당화산물의 형성을 촉진시켜 복막의 섬유화를 유발하는 것으로 알려져 있다^{47, 48)}. 또한 GDP의 하나인 methylglyoxal은 쥐의 복막중피세포 배양실험에서 신생혈관형성과 관련된 성장인자인 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)의 생성을 자극한다고 알려져 있다⁴⁹⁾. VEGF의 증가는 혈관의 투과도를 증가시키고 신생혈관을 형성하여 한외여과부전을 일으키는 원인이 된다. 최근 동물실험에서 투석액내 GDP는 식욕을 억제하는 것으로 알려지고 있다⁵⁰⁾. 포도당 용액을 아주 낮은 pH에서 열소독하여 GDP의 생성을

현저히 줄일 수 있는 dual-chamber bag system (Physioneal[®], buffer-bicarbonate/lactate, Baxter; Stay-Safe[®] Balance, buffer-lactate, FMC; Bicavera[®], buffer-bicarbonate, FMC; Gambrosol Trio[®], buffer-lactate, Gambro)이 최근에 여러 복막투석회사에서 출시되고 있다 (Table 2). 열소독과정에서 GDP의 생성을 줄이기 위하여 dual-chamber 중 한 쪽에는 산성 (pH 2.8-3.2)의 고농도 포도당용액이 있고 반대편에는 알칼리 성분의 buffer가 들어 있어 dual-chamber를 혼합하게 되면 거의 중성을 띄게 된다⁵¹⁾. 임상실험에서 GDP가 적은 투석액을 사용하면 복막중피세포의 부피와 대사의 정도 (marker of mesothelial cell mass/turnover)를 알 수 있는 CA125가 상승하고 염증의 표지로 쓰이는 hyaluronic acid가 감소하여 복막중피세포 또는 중피세포하 간질의 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각되고 있다^{52, 53)}.

4. Buffer

인체와 생리적으로 가장 가까운 buffer는 bicarbonate이다. 그러나 투석액의 bicarbonate는 열소독이나 저장하는 과정에서 calcium carbonate로 침전되기 때문에 사용할 수 없었다. 그러나 dual-chamber bag에서 bicarbonate와 calcium을 분리할 수 있게 됨에 따라 순수한 bicarbonate 혹은 bicarbonate/lactate 혼합용액의 사용이 가능하게 되었다⁵⁴⁾. Bicarbonate 용액은 animal infusion model에서 복막 중피세포의 형태를 보다 잘 보존하고⁵⁵⁾ 임상시험에서 복막의 기능을 유지하며 peritoneal macrophage의 기능을 보존하는 것으로 나타나 복막의 방어기전을 호전시킬 수

있을 것으로 기대된다^{53, 56)}. Pyruvate를 buffer로 사용한 용액은 낮은 pH (5.5)에도 불구하고 peritoneal macrophage나 중피세포에 대한 독성이 lactate보다 약하다고 보고되고 있다^{20, 57)}.

5. 첨가제 (additives, Table 3)

1) Hyaluronan

신체의 대부분 조직에 존재하는 hyaluronan은 복막에서는 중피세포와 섬유모세포에서 만들어진다. 복강내 hyaluronan은 복막염에서 증가하고 만성염증상태를 나타내는 표지자 (marker for peritoneal inflammation)로 사용된다^{52, 53)}. Long polysaccharide chain인 hyaluronan은 창상의 치유에 중요한 역할을 하며 간질에서 수분의 투과성을 감소시킨다⁵⁴⁾. 동물실험에서 투석액에 첨가된 hyaluronan은 복강내 수분의 흡수 (peritoneal fluid absorption)를 감소시켜 한외여과를 증가시키고^{58, 59)} 복막의 염증상태를 감소시키며 복막의 기능을 보존하는데 도움이 된다고 한다⁶⁰⁻⁶²⁾. 인체대상의 일회 6시간 저류 연구 (single, 6 hour dwell study)에서는 특별한 부작용은 없었지만 동물실험에서 보였던 통계적으로 유의한 한외여과의 증가는 없는 것으로 나타났다⁶³⁾. 아마 표본크기 (sample size)가 너무 작아서 (n=12) 통계적으로 유의한 증가를 보이지 못한 것 같아 추후 대단위 연구와 장기간의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

2) Sulodexide

Dermatan sulfate (80%)와 heparin (20%)의 혼합물인 sulodexide는 항응고작용과 함께 섬유용해 및 지질분해 작용을 가지는 glycosaminoglycan이다⁶⁴⁾.

Table 2. Low GDP Solutions : Commercially Available Dual Chamber Bags

Compositions	Conventional		Balance [†] 1.5%	Gambrosol [†] Trio 1.5%	Physioneal [‡] 1.5%	Bicavera [‡] 1.5%
	1.5%	4.25%				
pH	5.2-5.5	5.2-5.5	7.0	6.0	7.0-7.4	7.4
Lactate (mM)	35-40	35-40	35	41	15	-
Bicarbonate (mM)	-	-	-	-	25	34
GDPs* (μM)						
3-Deoxyglucosone	172	324	42	42		34
Acetaldehyde	97	138	<2	<2		<2
Formaldehyde	<3	4.3	<3	<3		<3
Methylglyoxal	5.8	9.9	<1	<1		<1

*GDPs: glucose degradation products, [†]Balance: Stay-Safe Balance[®], Fresenius Medical Care, [‡]Gambrosol Trio[®]: Gambro, [§]Physioneal[®]: Baxter Healthcare, [¶]Bicavera[®]: Fresenius Medical Care

Table 3. Dialysate Additives

Additives	Property	Effect
Hyaluronan	Long single-chain negatively charged polysaccharide : ↓ tissue hydraulic permeability	↑ Ultrafiltration ↓ Peritoneal inflammation Preserved peritoneal membrane function
Sulodexide	Mixture of heparin and dermatan sulfate	↑ Peritoneal solute removal ↓ Peritoneal protein loss
ANP*	Vasoactive peptide	↑ Peritoneal fluid and solute removal
Procysteine†	Cysteine prodrug	↑ Peritoneal membrane resistance to the acute toxicity of free radicals and long-term toxicity of glucose
Phlorizin	Glucose transporter inhibitor	↓ Glucose absorption

*ANP : atrial natriuretic peptide, †Procysteine : L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate

16명의 환자를 대상으로 한 30일간의 연구에서 sulodexide는 D/Purea와 D/Pcr (dialysate-to-plasma ratio for urea and creatinine)을 증가시키고 복강으로의 단백질 소실을 감소시켜 복막투석의 효율을 높이는 것으로 보고되고 있다⁶⁵⁾.

3) Atrial natriuretic peptide (ANP)

ANP는 이뇨작용과 혈관확장효과를 지닌 peptide로 모세혈관의 여과율 (capillary filtration rate)을 증가시킨다고 알려져 있다. 신장적출 백서에서 ANP를 정맥주사하면 복막투석에서 저분자량 용질의 청소율이 증가되고 배액량이 증가한다고 한다⁶⁶⁾. 복막투석액에 ANP를 첨가하면 수분의 림프관을 통한 흡수와 복막조직으로의 흡수가 감소하여 한외여과가 증가된다. 또, 복강내의 포도당 흡수가 지연되는데 이것은 ANP가 포도당의 대사에 관련하여 생기는 것으로 추측되고 있다⁶⁷⁾.

4) Procysteine

(L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate)

Procysteine은 수용성의 cysteine 전구물질로 세포 내로 쉽게 이동하여 cysteine으로 전환되고 전환된 cysteine은 세포내 glutathione을 증가시킨다. 증가된 세포의 glutathione은 주요한 내인성 항산화 물질로 산화성 손상을 방지 할 수 있다. 세포 배양 검사에서 Procysteine은 free radicals과 포도당에 의한 세포독성으로부터 복막 중피세포를 보호하고⁶⁸⁾ 지속성 외래 복막투석 환자에서 경구로 투여한 Procysteine은 혈중 glutathione의 농도를 높이고 복막투석 환자의 항산화능을 증가시킬 수 있을 것으로 생각된다⁶⁹⁾. Lipopolysaccharide로 복막염을 유발한 만성 복막투석 동

물모델에서 투석액에 첨가한 procysteine은 복막의 비후와 신생혈관형성을 막는 것으로 나타나 복막염 동안 복막의 보호를 위하여 사용될 수 있을 것으로 기대된다⁷⁰⁾.

5) Phlorizin

복막중피세포에 포도당 수송체 (GLUT1, GLUT3, SGLT1)가 존재하는 것이 최근 밝혀져 이와 같은 포도당 수송체들이 복막투석시 포도당의 이동에 관여할 것으로 생각된다⁷¹⁾. 포도당 수송체의 억제제인 phlorizin을 투석액에 첨가하면 포도당의 흡수가 감소하고 한외여과가 증가됨이 보고되어 있다⁷²⁾.

결 론

최근 임상에서 사용이 가능하게 된 dual-chamber bag system은 bicarbonate buffer를 함유한 중성의 pH와 현저히 낮아진 GDP의 농도로 생체적합성을 향상시킬 수 있게 되었다. 또한 icodextrin용액과 아미노산 용액과 같은 비포도당 투석액의 사용으로 포도당에 대한 노출을 줄이고 한외여과 부전 (icodextrin)과 영양실조 상태 (아미노산용액)를 호전시킬 수 있게 되었다. 이와 같이 생체적합성이 향상된 투석액의 사용은 복막투석의 기술생존율을 향상시킬 것으로 기대된다. 첨가제가 함유된 투석액은 현재 임상에서 사용이 가능한 단계는 아니지만 향후 투석의 효율성을 올리고 복막의 손상을 막기 위하여 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Di Paolo N, Sacchi G: Peritoneal vascular changes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): an in vivo model for the study of diabetic microangiopathy. *Perit Dial Int* 9:41-45, 1989
- 2) Krediet RT, Lindholm B, Rippe B: Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Perit Dial Int* 20:S22-42, 2000
- 3) Krediet RT: Prevention and treatment of peritoneal dialysis membrane failure. *Adv Ren Replace Ther* 5:212-217, 1998
- 4) Dobbie JW: New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum: their significance for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15:97-109, 1990
- 5) Coles GA, Topley N: Long-term peritoneal membrane changes. *Adv Ren Replace Ther* 7(4):289-301, 2000
- 6) Selgas R, Bajo MA, Paiva A, Del Peso G, Diaz C, Aguilera A, Hevia C: Stability of the peritoneal membrane in long-term peritoneal dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 5(3):168-178, 1998
- 7) Daly CD, Campbell MK, MacLeod AM, Cody DJ, Vale LD, Grant AM, Donaldson C, Wallace SA, Lawrence PD, Khan IH: Do the Y-set and double-bag systems reduce the incidence of CAPD peritonitis? A systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 16:341-347, 2001
- 8) Zelenitsky S, Barns L, Findlay I, Alfa M, Ariano R, Fine A, Harding G: Analysis of microbiological trends in peritoneal dialysis-related peritonitis from 1991 to 1998. *Am J Kidney Dis* 36:1009-1013, 2000
- 9) Gokal R: Newer peritoneal dialysis solutions. *Adv Ren Replace Ther* 7(4):302-309, 2000
- 10) Zweers MM, de Waart DR, Smit W, Struijk DG, Krediet RT: Growth factors VEGF and TGF-beta1 in peritoneal dialysis. *J Lab Clin Med* 134(2):124-132, 1999
- 11) Dawnay AB, Millar DJ: Glycation and advanced glycation end-product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* 17(1):52-58, 1997
- 12) Jorres A, Bender TO, Finn A, Witowski J, Frohlich S, Gahl GM, Frei U, Keck H, Passlick-Deetjen J: Biocompatibility and buffers: effect of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int* 54(6):2184-2193, 1998
- 13) Topley N, Mackenzie R, Petersen MM, Beavis MJ, Williams D, Thomas N, Faict D, Peluso F, Coles GA, Davies M: In vitro testing of a potentially biocompatible continuous ambulatory peritoneal dialysis fluid. *Nephrol Dial Transplant* 6:574-581, 1991
- 14) Witowski J, Topley N, Jorres A, Liberek T, Coles GA, Williams JD: Effect of lactate-buffered peritoneal dialysis fluids on human peritoneal mesothelial cell interleukin-6 and prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 47:282-293, 1995
- 15) Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Yulzari R, Moran A, Chaimovitz C: Intracellular acidification mediates the inhibitory effect of peritoneal dialysate on peritoneal macrophages. *J Am Soc Nephrol* 6:207-213, 1995.
- 16) Douvdevani A, Rapoport J, Konforty A, Argov S, Ovnat A, Chaimovitz C: Human peritoneal mesothelial cells synthesize IL-1 alpha and beta. *Kidney Int* 46:993-1001, 1994
- 17) Martis L, Topley N, Holmes CJ: Conventional newer peritoneal dialysis solutions, in dialysis and transplantation-A companion to Brenner & Rector's THE KIDNEY, edited by Owen WF Jr., Pereira BJG, Sayegh MH, Philadelphia, W.B. Saunders Company, p179-197, 2000
- 18) Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, Reynolds R, Ogrinc F, Martis L, Wolfson M: Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 62(Suppl 81):23-33, 2002
- 19) Mistry CD, Mallick NP, Gokal R: Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* 25(8552):178-182, 1987
- 20) Krediet RT, van Westrhenen R, Zweers MM, Struijk DG: Clinical advantages of new peritoneal dialysis solutions. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 3):16-18, 2002
- 21) Pecoits-Filho R, Mujais S, Lindholm B: Future of icodextrin as an osmotic agent in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 81:80-87, 2002
- 22) Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM: Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int* 81:34-45, 2002
- 23) Yong-Lim Kim, Jung-Hong Kim, Chan-Duck Kim, Dong-Kyu Cho, In-San Kim, Yong-Jin Kim, James B: Moberly: Effects of Icodextrin on advanced glycation end-product (AGE) formation and peritoneal morphology in rats. *J Am Soc Nephrol* 10:317(A), 1999

- 24) Mistry CD, Gokal R, Peers E : A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Kidney Int* 46:496-503, 1994
- 25) Wilkie ME, Plant MJ, Edwards L, Brown CB : Icodextrin 7.5% dialysate solution (glucose polymer) in patients with ultrafiltration failure: extension of CAPD technique survival. *Perit Dial Int* 17(1):84-87, 1997
- 26) Araujo Teixeira MR, Pecoits-Filho RF, Romao Junior JE, Sabbaga E, Marcondes MM, Abensur H : The relationship between ultrafiltrate volume with icodextrin and peritoneal transport pattern according to the peritoneal equilibration test. *Perit Dial Int* 22(2):229-233, 2002
- 27) Wolfson M, Ogrinc F, Mujais S : Review of clinical trial experience with icodextrin. *Kidney Int* 81:46-52, 2002
- 28) Fiedler R, Schneider I, Buchmann J, Osten B, Langer T : Does peritoneal dialysis predispose a diabetic patient to icodextrin-induced peritonitis? *Nephrol Dial Transplant* 17(9):1708-1709, 2002
- 29) Goffin E, Scheiff JM : Transient sterile chemical peritonitis in a CAPD patient using icodextrin. *Perit Dial Int* 22(1):90-91, 2002
- 30) Williams PF, Foggensteiner L : Sterile/allergic peritonitis with icodextrin in CAPD patients. *Perit Dial Int* 22(1):89-90, 2002
- 31) Reichel W, Schulze B, Dietze J, Mende W : A case of sterile peritonitis associated with icodextrin solution. *Perit Dial Int* 21(4):414-415, 2001
- 32) Pinerolo MC, Porri MT, D'Amico G : Recurrent sterile peritonitis at onset of treatment with icodextrin solution. *Perit Dial Int* 19(5):491-492, 1999
- 33) Montagnac R, Slingeneyer A, Schillinger F : Aseptic peritonitis: role of icodextrin. *Nephrol Dial Transplant* 16(2):435-436, 2001
- 34) Boer WH, Vos PF, Fieren MWJA : Culture-negative peritonitis induced by Icodextrin in eleven patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 22(1):114(A), 2002
- 35) Kopple JD, Bernard D, Messana J, Swartz R, Bergstrom J, Lindholm B, Lim V, Brunori G, Leiserowitz M, Bier DM, et al. : Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 47(4):1148-1157, 1995
- 36) Garcia-Lopez E, Lindholm B, Tranaeus A : Biocompatibility of new peritoneal dialysis solutions : clinical experience. *Perit Dial Int* 20(Suppl 5): S48-56, 2000
- 37) Garosi G, Gaggiotti E, Monaci G, Brardi S, Di Paolo N : Biocompatibility of a peritoneal dialysis solution with amino acids: histological evaluation in the rabbit. *Perit Dial Int* 18(6):610-619, 1998
- 38) Heaton A, Ward MK, Johnston DG, Alberti KG, Kerr DN : Evaluation of glycerol as an osmotic agent for continuous ambulatory peritoneal dialysis in end-stage renal failure. *Clin Sci (Lond)* 70(1):23-29, 1986
- 39) Lameire N, Faict D : Peritoneal dialysis solutions containing glycerol and amino acids. *Perit Dial Int* 14(Suppl 3):S145-151, 1994
- 40) Smit W, de Waart DR, Struijk DG, Krediet RT : Peritoneal transport characteristics with glycerol-based dialysate in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 20(5):557-565, 2000
- 41) Werynski A, Waniewski J, Wang T, Anderstam B, Lindholm B, Bergstrom J : Kinetic studies of dipeptide-based and amino acid-based peritoneal dialysis solutions. *Kidney Int* 59(1):363-371, 2001
- 42) Martis L, Burke R, Klein E : Evaluation of a peptide-based solution for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13(Suppl 2):S92-94, 1993
- 43) Rippe B, Levin L : Computer simulations of ultrafiltration profiles for an icodextrin-based peritoneal fluid in CAPD. *Kidney Int* 57(6):2546-2556, 2000
- 44) Jenkins SB, Tindale W, Wilkie ME : Sodium and water clearance during peritoneal dialysis dwells with a novel combination dialysate (1.36% glucose/7.5% icodextrin). *Perit Dial Int* 22(1):114(A), 2002
- 45) Van Biesen W, Faict D, Boer W, Lameire N : Further animal and human experience with a 0.6 % amino acid/1.4% glycerol peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* 17(Suppl 2):S56-62, 1997
- 46) Witowski J, Wisniewska J, Korybalska K, Bender TO, Breborowicz A, Gahl GM, Frei U, Passlick-Deetjen J, Jorres A : Prolonged exposure to glucose degradation products impairs viability and function of human peritoneal mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 12(11):2434-2441, 2001
- 47) Millar DJ, Holmes C, Faict D, Dawnay A : Comparison of in vitro AGE formation between standard PD fluid and a novel bicarbonate/lactate formulation. *Adv Perit Dial* 14:191-194, 1998
- 48) Dawnay AB, Millar DJ : Glycation and advanced glycation end-product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* 17:52-58, 1997
- 49) Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Ura-

- kami K, Saito A, van Ypersele de, Strihou C, Kurokawa K: Glucose degradation product methylglyoxal enhances the production of vascular endothelial growth factor in peritoneal cells: role in the functional and morphological alterations of peritoneal membranes in peritoneal dialysis. *FEBS Lett* 463:260-264, 1999
- 50) Zheng ZH, Anderstam B, Qureshi AR, Heimbürger O, Wang T, Sodersten P, Bergstrom J, Lindholm B: Heat sterilization of peritoneal dialysis solutions influences ingestive behavior in non-uremic rats. *Kidney Int* 62(4):1447-1453, 2002
- 51) Passlick-Deetjen J, Pischetsrieder M, Witowski J, Bender TO, Jorres A, Lage C: In vitro superiority of dual-chambered peritoneal dialysis solution with possible clinical benefits. *Perit Dial Int* 21 (Suppl 3):S96-101, 2001
- 52) Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christenson A, Haraldsson B, Stelin G, Eiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A: Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 59:348-357, 2001
- 53) Jones S, Holmes CJ, Krediet RT, Mackenzie R, Faict D, Tranaeus A, Williams JD, Coles GA, Topley N, Bicarbonate/Lactate Study Group: Bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution increases cancer antigen 125 and decreases hyaluronic acid levels. *Kidney Int* 59(4):1529-1538, 2001
- 54) Wang T, Lindholm B: Peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* 21(Suppl 3):S89-95, 2001
- 55) Topley N, Kaur D, Petersen MM, Jorres A, Passlick-Deetjen J, Coles GA, Williams JD: Biocompatibility of bicarbonate buffered peritoneal dialysis fluids: influence on mesothelial cell and neutrophil function. *Kidney Int* 49(5):1447-1456, 1996
- 56) Jones S, Holmes CJ, Mackenzie RK, Stead R, Coles GA, Williams JD, Faict D, Topley N: Continuous dialysis with bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluids results in a long-term improvement in ex vivo peritoneal macrophage function. *J Am Soc Nephrol* 13(Suppl 1):S97-103, 2002
- 57) Mahiout A, Matata BM, Brunkhorst R: Effect of glucose and pyruvate in acidic and non-acidic peritoneal dialysis fluids on leukocytes cell functions. *Kidney Int* 51(3):860-867, 1997
- 58) Wang T, Chen C, Heimbürger O, Waniewski J, Bergstrom J, Lindholm B: Hyaluronan decreases peritoneal fluid absorption in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8(12):1915-1920, 1997
- 59) Wang T, Cheng HH, Heimbürger O, Chen C, Waniewski J, Bergstrom J, Lindholm B: Hyaluronan decreases peritoneal fluid absorption: effect of molecular weight and concentration of hyaluronan. *Kidney Int* 55(2):667-673, 1999
- 60) Guo QY, Peng WX, Cheng HH, Ye RG, Lindholm B, Wang T: Hyaluronan preserves peritoneal membrane transport properties. *Perit Dial Int* 21(2):136-142, 2001
- 61) Breborowicz A, Polubinska A, Moberly J, Ogle K, Martis L, Oreopoulos D: Hyaluronan modifies inflammatory response and peritoneal permeability during peritonitis in rats. *Am J Kidney Dis* 37(3):594-600, 2001
- 62) Polubinska A, Pawlaczyk K, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wieczorowska-Tobis K, Chen C, Moberly JB, Martis L, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Dialysis solution containing hyaluronan: effect on peritoneal permeability and inflammation in rats. *Kidney Int* 57(3):1182-1189, 2000
- 63) Moberly JB, Kucharski A, Bailey S, Rodela H, Mupas L, Walele K, Olge K, Sorkin M, Ogrine F, White D, Lin L, Wolfson M, Martis L, Breborowicz A, Oreopoulos DG: Safety and efficacy of intraperitoneal hyaluronan in CAPD patients. *Perit Dial Int* 21(Suppl 2):S19(A), 2001
- 64) Harenberg J: Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 18(1):1-20, 1998
- 65) Bazzato G, Fracasso A, Gambaro G, Baggio B: Use of glycosaminoglycans to increase efficiency of long-term continuous peritoneal dialysis. *Lancet* 16:346(8977):740-741, 1995
- 66) Bianciotti LG, Vatta MS, Bengochea LA, Puyo AM, Fernandez BE: Atrial natriuretic factor increases peritoneal dialysis efficiency in nephrectomized rats. *Peptides* 17(1):87-92, 1996
- 67) Wang T, Cheng HH, Heimbürger O, Chen C, Bergstrom J, Lindholm B: Intraperitoneal atrial natriuretic peptide increases peritoneal fluid and solute removal. *Kidney Int* 60(2):513-519, 2001
- 68) Breborowicz A, Wisniewska J, Moberly JB, Oreopoulos DG: 1-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid modulates function of peritoneal mesothelial cells in vitro. *Am J Kidney Dis* 34(4):663-668, 1999
- 69) Moberly JB, Logan J, Borum PR, Story KO, Webb LE, Jassal SV, Mupas L, Rodela H, Alghamdi GA, Moran JE, Wolfson M, Martis L, Oreopoulos DG: Elevation of whole-blood glutathione in peritoneal dialysis patients by L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate, a cysteine prodrug

- (Procysteine). *J Am Soc Nephrol* 9(6):1093-1099, 1998
- 70) Korybalska K, Wieczorowska-Tobis K, Polubinska A, Wisniewska J, Moberly J, Martis L, Breborowicz A, Oreopoulos DG: L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate: an agent that modulates lipopolysaccharide-induced peritonitis in rats. *Perit Dial Int* 22(3):293-300, 2002
- 71) Schroppel B, Fischereeder M, Wiese P, Segerer S, Huber S, Kretzler M, Heiss P, Sitter T, Schlondorff D: Expression of glucose transporters in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 53(5):1278-1287, 1998
- 72) Wang T, Heimbürger O, Cheng H, Waniewski J, Bergström J, Lindholm B: Glucose transporter inhibitor decreases peritoneal glucose absorption. *J Am Soc Nephrol* 9:194A, 1998
-