

# 새로운 복막투석액의 효과 : 근거중심의학에 기초한 고찰

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 용 립

## 서 론

현재 임상에서 사용되고 있는 포도당 복막투석액은 여러 가지 점에서 생체 부적합하다. 복막투석 환자의 복막은 연간 약 3,000 리터라는 많은 양의 복막투석액에 지속적으로 노출된다. 따라서 생체적합성이 완벽하지 않은 투석액에 지속적으로 노출될 때 복막은 장기적으로 손상을 받게 된다. 새롭게 개발된 투석액들은 *in vitro* 혹은 동물실험에서 세포독성을 줄이고 개선된 효과를 보여 주고 있다<sup>1)</sup>. 임상연구 성적을 살펴보면 특별한 상황에서의 효과를 입증한 연구결과들은 많지만 장기간의 전향적 무작위 대조시험은 많지 않다. 저자는 새로운 복막투석액의 임상효과를 grade I (무작위 대조시험) 이상의 근거 (evidence-based)를 가진 peer review된 문헌을 중심으로 살펴보고자 한다 (Table 1)<sup>2)</sup>.

**Table 1. Grades of Evidence for the Purported Quality of Study Design**

I	최소한 1개 이상의 무작위, 대조시험에 의해 입증된 경우
II-1	무작위 할당하지 않은 적정하게 계획된 대조시험에서 입증된 경우
II-2	적정하게 계획된, 코호트 또는 대조 분석 연구로 (case control analytic studies), 1개 이상의 연구센터 또는 연구 그룹에서 도출된 경우
II-3	실험적 중재 여부에 관계 없이, 시간적 경과 관찰 등을 통해 입증된 경우 (multiple time series with or without intervention)
III	임상적 경험이 풍부한 권위자의 의견, 기술연구 (descriptive studies), 또는 증례보고나, 전문가 위원회의 권고안

2004년도 임상연구지원사업 기획보고서, 보건산업진흥원

## 1. Low GDP solution

포도당 함유 투석액의 열소독과정 및 보관 중에 발생하는 포도당 분해산물 (glucose degradation products, GDP)은 복막중피세포에 직접적인 독성을 가질 뿐만 아니라<sup>3, 4)</sup> advanced glycation end-products (AGEs)의 생성을 촉진시킨다<sup>5)</sup>. 또한 VEGF의 생성 유도도 신생혈관의 생성을 촉진시켜 복막의 투과성을 증가시킨다<sup>6, 7)</sup>. 복강내 GDP가 흡수되어 혈중 AGEs를 증가시킬 수 있음이 보고된 바 있으며<sup>8)</sup> 동물실험에서 GDP는 식욕을 억제할 수 있다고 한다<sup>9)</sup>.

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 최근 여러 복막투석 회사에서 출시되고 있다. 각각의 투석액을 사용한 전향적인 대단위의 다기관 무작위배정 대조시험 (Rippe 등<sup>10)</sup>, Jones와 Tranaeus 등<sup>11, 12)</sup> 및 Williams 등<sup>13)</sup>) 이 Table 2에 정리되어 있다.

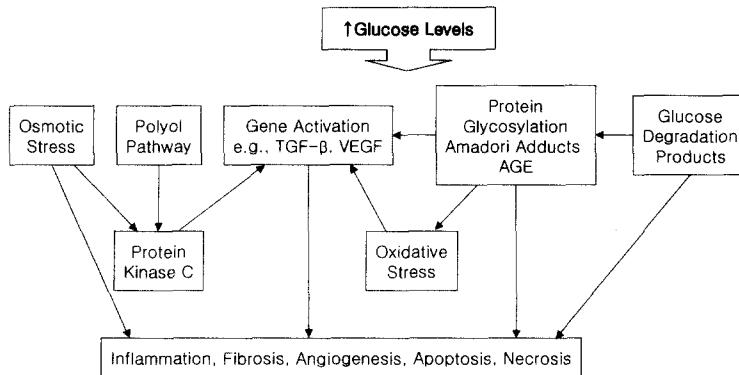
각각의 임상실험은 6개월 내지 24개월에 걸쳐 시행되었다. 임상연구 4가지 공히 GDP가 적은 투석액을 사용하면 복막중피세포의 부피와 대사의 정도 (marker of mesothelial cell mass/turnover)를 알 수 있는 CA125가 상승하고 염증의 표지로 쓰이는 hyaluronic acid가 감소하여 복막중피세포 또는 중피세포하 간질의 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각되고 있다.

Tranaeus 등은 low GDP solution (Physioneal)사 용으로 주입 통증 (infusion pain)이 감소되고 영양과 웰빙 (well-being) 상태가 호전되며 한외여과가 증가함을 보고하였다<sup>12)</sup>. 주입통증의 감소는 같은 용액을 사용한 다른 소규모 무작위 이중맹검 교차시험 (18명)에서 확인된 바 있다<sup>14)</sup>. 그러나 Rippe 등의 연구에서

**Table 2. Randomized Controlled Multicenter Trials Using Low GDP Solutions**

Trials (year)	Solution	Study design	Parameters in low GDP group	Clinical effects of low GDP solution
Rippe <sup>10)</sup> (2001)	Gambrosol Trio (pH 6.3, lactate)	Parallel (n=80) 24 mo	Dialysate : ↑ CA125, PICP, and PIINP ↓ HA	No difference in peritonitis rate, transport characteristics, and infusion pain
Jones <sup>11)</sup> & Tranaus <sup>12)</sup> (2001 & '00)	Physioneal (pH 7.2, bic/lact)	Parallel (n=106) 6, 12 mo	Dialysate : ↑ CA125, ↓ HA ↔ PICP and TGF-β	Increased ultrafiltration Reduced infusion pain Increased well-being sense
Williams <sup>13)</sup> (2004)	Balance (pH 7.0, lactate)	Crossover & parallel (n=86) 6 mo	Dialysate : ↑ CA125 and PICP, ↓ HA ↔ VEGF and TNF-α Serum : ↓ CML & imidazole	Improved residual renal function Decreased peritoneal ultrafiltration

Abbreviations : GDP, glucose degradation products; bic/lac, bicarbonate/lactate buffered; mo, month; PICP, procollagen-1-C-terminal peptide; PIINP, procollagen-3-N-terminal peptide; HA, hyaluronan; CML, N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine



**Fig. 1. Mechanism of peritoneal glucotoxicity.**

는 low GDP solution (Gambrosol Trio)이 주입 통증에는 효과가 없고<sup>10)</sup> William 등의 연구 (Balance)에서는 오히려 한외여과가 감소하였다고 한다<sup>13)</sup>. 한편 Williams 등의 연구에서 low GDP solution의 사용 (Balance)은 잔여신기능의 보호에 효과가 있고<sup>13)</sup> 혈중 AGEs를 감소시켰다고 한다<sup>8, 13)</sup>. 같은 low GDP solution이더라도 회사마다 pH 또는 완충액의 종류가 나르고 투석액의 재질이 달라 이와 같이 조금씩 다른 임상 결과를 가져왔을 가능성이 있다. Low GDP solution의 사용 후 한외여과와 양이 감소하였다는 Williams의 보고는 동물실험에서 GDP가 VEGF의 생성 유도도 복막의 투과성을 증가시킬 것이라는 연구결과들과 일치하지 않는 소견이다<sup>6, 7, 15)</sup>. 그 외 ex vivo 연구에서 low GDP solution은 투석배액 내 대식세포

(macrophage)의 기능을 호전시켜 복강내 방어기전을 향상시킨다고 한다<sup>16)</sup>. 자동복막투석 환자에서도 low GDP solution (Physioneal)은 이와 같은 복강내 대식세포 기능향상과 주입 통증의 감소가 관찰되었고 투석배액 내 AGEs 생성 감소 및 IL-6의 감소 효과가 있다고 한다<sup>17)</sup>. 종합하면 low GDP solution이 복막의 기능과 면역 상태를 호전시킬 것이라는 여러 임상시험 결과들은 있으나 기술생존율이나 환자생존율의 차이를 보이는 근거가 될만한 임상연구는 현재까지 없는 것 같다.

## 2. Icodextrin 용액

고포도당 투석액에 의한 복막의 손상기전은 Fig. 1에 요약되어 있다. 투석액내의 포도당은 복강에서 혈

중으로 흡수되어 비만, 포도당 불내성, 고인슐린 혈증 및 고지혈증 등의 대사성 부작용을 일으킨다. 이와 같은 부작용을 없애기 위하여<sup>18)</sup> 여러 가지의 비포도당 물질들이 osmotic agents로 시험되어져 왔다. 현재 임상에서 사용중인 비포도당 복막투석액으로는 poly-glucose인 icodextrin과 아미노산 용액이 있다. Icodextrin은 평균 분자량이 16,500인 포도당 중합체 (glucose polymer)로 장시간 저류시켜도 20 내지 35 %만 흡수되어 최고 16시간까지 지속적인 여과가 가능하다<sup>19)</sup>. 교질삼투 (colloid osmosis)를 일으키고 주로 림프계를 통해 이동하기 때문에 복막의 투과성이 증가된 환자 (high transporter)에서도 효과적으로 사용이 가능하다<sup>20)</sup>.

흡수된 포도당 중합체는 혈중의  $\alpha$ -amylase에 의해 maltose, maltotriose, maltotetraose로 분해되고 (icodextrin degradation products) 최종적으로 조직의 maltase에 의해 분해되어 포도당이 되거나 소변 혹은 복강으로 배설된다<sup>19)</sup>. 혈중의 과도한 포도당 중합체와 maltose의 축적을 피하기 위하여 하루 1회만 사용한다<sup>21, 22)</sup>. GDP의 농도가 포도당 용액보다 낮아 GDP와 AGEs에 의한 복막의 손상을 줄인다고 알려져 있다<sup>23-25)</sup>.

Icodextrin을 사용한 여러 가지 다기관 무작위배정 대조시험들이 보고되고 있다 (Table 3). 최초로 실시된 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 비슷했다<sup>26)</sup>. 복막염이 있을 때 대조군 (포도당용액을 사용한 군)에서 한외여과가 감소된 것에 비하여 icodextrin군에서는 오히려 한외여과가 증가됨을 보고하고 있다<sup>27)</sup>. European APD trial에 의하면 자동복막투석에서 낮시간 동안 icodextrin을 사용한 경우 장기간의 주간 저류 (long day-time dwell)에서 한외여과가 지속적으로 증가하였고 복막의 청소율과 소듐 제거가 증가되었다고 한다<sup>28)</sup>. 175명의 환자에서 이중 맹검으로 시행한 North American CAPD trial에 의하면 4주 동안의 관찰에서 icodextrin군은 포도당 투석액군 (2.25%)에 비하여 수분과 small solutes의 제거가 증가하였고 52주간의 관찰기간 동안 포도당 투석액을 사용한 군에서 2 kg의 체중이 증가한 반면 icodextrin군에서는 체중의 변화가 없었다고 한다<sup>29)</sup>. 50명의 환자를 대상으로 시행한 6개월간의 이중맹검 무작위배정 대조 임상시험에서 대조군 (2.25% 포도당투석액 사용군)의 체중이 증가한대 비하여 icodextrin 사용군은 오히려 체중이 감소하였으며 세포외액의 감소로 인한 총체수분량의 감소가 관찰되었다<sup>30)</sup>. 40명의 환자를 대상으로 4개월간 시행한 무작위배정 대조임상시험에서 icodextrin군은 대조군에 비하여 한외여과량이 증가하였으나 혈압은 대조군과 차이가 없었다고 한다. 이 연구에서 세포외수분의 양과 심초음파로 측정된 left ventricular mass의 양이 감소되었다고 하며 이는 복막의 투과특성과

**Table 3. Randomized Controlled Multicenter Trials Using Icodextrin**

Trials	Study design	Clinical effects
MIDAS trial <sup>26, 27)</sup> (1994 & '95)	Parallel n=209, 6 mo	Similar UF to 3.86% glucose at 8 & 12 hours Increased UF during peritonitis
European APD trial <sup>28)</sup> (2002)	Parallel n=39, 16 wk	During long day-time dwell, increased & sustained UF Increasing peritoneal clearance and Na removal in APD
North American CAPD trial <sup>29)</sup> (2002)	Double blind parallel n=175, 4 wk (efficacy) 52 wk (safety)	Greater fluid removal & solute clearance No weight gain over 52 wks (2 kg weight gain in dextrose group)
Davies S <sup>30)</sup> (2003)	Double blind parallel n=50, 6 mo	Lose weight; reduced TBW (mainly ECF volume) Better UF and sodium removal
Konings CJ <sup>31)</sup> (2003)	Parallel N=40, 4 mo	Increased UF; reduced ECF volume; decreased LV mass

Abbreviations : MIDAS, The Multicenter Study of Icodextrin in CAPD; UF, ultrafiltration; TBW, total body water; ECF, extracellular fluid; LV, left ventricular

관계없이 환자의 초기상태와 유의한 상관관계가 있었다고 한다<sup>31)</sup>. 이와 같이 icodextrin 투석액의 사용으로 한외여과량이 증가하고 이에 따라 세포외수분이 감소하였다는 일관된 임상연구결과들이 있으나 의외로 지질과 포도당 대사에 관한 잘 디자인된 임상연구는 드물다. Bredie 등이 21명의 비당뇨 환자를 대상으로 한 12주간의 임상연구 (무작위배정 교차시험)에서 icodextrin 사용군에서 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤이 감소하였으나 혈중 인슐린 농도나 포도당 농도의 감소는 보이지 않았다고 한다<sup>32)</sup>. 인슐린으로 치료중인 당뇨병환자 (8명)를 대상으로 continuous glucose monitoring system을 시행한 연구에서 icodextrin이나 아미노산 투석액과 같은 비포도당투석액을 사용한 군에서 당노조절이 용이하였다는 보고가 있고<sup>33)</sup> icodextrin 사용군에서 Hemoglobin A1c의 호전이 관찰되었다는 연구들이 있으나<sup>34)</sup> 위의 두 연구들은 무작위배정 대조임상시험이 아니라는 한계점이 있다.

### 3. 아미노산 용액

아미노산은 분자량이 75 내지 204 Dalton으로 포도당보다 작은 저분자량의 용질에 속한다. 현재 사용되고 있는 1.1% 아미노산용액은 1.5% 포도당용액과 비슷한 삼투효과를 가진다. pH는 6.3-6.7로 표준투석액보다 높고 포도당을 함유하지 않아 GDP의 생성이 없다. 아미노산 투석액을 사용하면 BUN의 상승과 경한 대사성 산증이 생길 수 있으므로 일일 1회 내지 2회로 사용이 제한된다. 19명의 환자를 대상으로 한 35일간의 다기관 inpatient nitrogen-balance study에서 단백질의 섭취부족으로 인한 영양실조에서 영양상태

의 호전에 도움이 되는 것으로 보고되고 있다<sup>35)</sup>. 또한 15명의 환자를 대상으로 한 3개월간의 outpatient study에서 영양상태의 호전을 관찰하였다<sup>36)</sup>. 아미노산 투석액의 효과를 보여주는 대표적인 연구들인 위의 두 연구는 전향적인 연구지만 무작위 대조임상시험은 아니다.

아미노산 투석액을 이용한 다기관 무작위배정 대조 임상시험의 보고는 많지 않다 (Table 4). 미국내 18개 센터의 105명의 환자를 대상으로 한 3개월간의 무작위배정 대조임상시험에서 아미노산 투석액 사용군은 3개월째 혈중 IGF-1이 증가하고 포타시움과 인산염이 감소하여 전반적인 anabolic 상태를 보여 주었다. 또한 1개월째 혈중 prealbumin과 transferrin이 증가하였고 midarm circumference가 기준치에 비하여 증가하였다<sup>37)</sup>. 60명의 홍콩내 중국인을 대상으로 한 3년간의 무작위배정 대조임상연구에서 아미노산 투석액 사용군은 nPNA와 식사내 단백질 섭취가 증가하였다. 아미노산 투석액에 의한 영양상태의 호전은 여자 환자에서 더 저명하여 lean body mass와 body mass index가 잘 유지되었다. 그러나 환자의 사망률, 입원기간, drop-out rate 등은 대조군과 차이가 없었다<sup>38)</sup>.

### 4. 완충액 (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

**Table 4. Randomized Controlled Multicenter Trials Using Amino Acid Solution**

Trials	Study design	Clinical effects
Jones M <sup>35)</sup> (1998)	Parallel n=105, 3 mo	Increased IGF-1; decreased serum K <sup>+</sup> & inorganic phosphorus Increased prealbumin & transferrin Increased midarm muscle circumference
Li FK <sup>36)</sup> (2003)	Parallel n=60, 3 years	Sustained increase of nPNA and dietary protein Nutritional benefit of aminoacid-prominent in woman (lean body mass and body mass index) No significant effect on peritoneal survival

Abbreviations : IGF-1, insulin-like growth factor-1; nPNA, normalized protein equivalent of nitrogen appearance

혼합용액의 사용이 가능하게 되었다<sup>39)</sup>. 여러 무작위배정 대조시험들에서 bicarbonate 혹은 bicarbonate/lactate 혼합용액은 만성신부전 환자에서 관찰되는 대사성 산증의 조절에 lactate 완충액보다 효과적임이 증명되었다<sup>12, 14, 16, 40-42)</sup>. 특히 대사성 산증이 흔한 소아를 대상으로 한 무작위배정 대조시험에서 bicarbonate 완충액은 대사성 산증의 교정에 보다 효과적이고 CA125의 증가소견을 보여 복막세포의 보존에 보다 효과적이라는 보고도 있다<sup>43)</sup>. European Pediatric PD Working group에서는 소아를 위하여 bicarbonate 완충액을 권장하고 있다<sup>44)</sup>. 그러나 25명의 환자를 대상으로 한 acute 무작위배정 대조시험에서 bicarbonate 완충액은 SPA (4 hour Standardized Permeability Analysis)로 측정된 복막의 표면적에는 변화가 없었으나 크레아티닌과 인의 제거율은 lactate 완충액에 비하여 감소함을 보고하였다<sup>45)</sup>. 또 투석액내의 33 mmol/L의 bicarbonate로는 요독성 대사성 산증의 교정에 효과가 없었다는 2개월간의 무작위배정 대조시험 연구결과도 있다<sup>46)</sup>. Bicarbonate 혹은 bicarbonate/lactate 혼합용액은 보통 GDP의 농도가 낮고 pH도 중성에 가깝기 때문에 기존의 lactate 용액 (acidic pH, high GDP 농도)과 다른 여러 가지 효과들 (주입 통증의 감소, 복막의 보존효과 등)이 단지 완충액의 차이점이라고 보기에 힘든 점이 있다.

## 요 약

이상의 근거들을 요약하면 low GDP solution의 사용은 복막의 기능과 면역 상태를 호전시키고 Icodextrin 용액의 사용은 volume control을 보다 용이하게 하여 심장비대와 부종의 치료에 효과적이다. 아미노산 투석액은 영양상태의 호전을 가져오고 bicarbonate 완충액은 대사성의 산증의 치료에 보다 효과적이다. 그러나 이와 같이 개선된 투석액의 사용이 기술 및 환자생존율을 개선한다는 근거가 될만한 임상 연구는 아직까지 없다.

## 참 고 문 헌

- 1) 김용림 : 새로운 복막투석액. *대한신장학회지* 21 (suppl 2):S336-344, 2002
- 2) 보건산업진흥원 : 2004년도 임상연구지원사업기획보

- 고서. p11, 2004
- 3) 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
- 4) Boulanger E, Wautier MP, Gane P, Mariette C, Devuyst O, Wautier JL: The triggering of human peritoneal mesothelial cell apoptosis and oncosis by glucose and glycoxydation products. *Nephrol Dial Transplant* 19(9):2208-2216, 2004
- 5) Dawnay AB, Millar DJ: Glycation and advanced glycation end-product formation with icodextrin and dextrose. *Perit Dial Int* 17:52-58, 1997
- 6) Inagi R, Miyata T, Yamamoto T, Suzuki D, Urakami 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
- 7) Park SH, Lee EG, Kim IS, Kim YJ, Cho DK, Kim YL: Effect of glucose degradation products on the peritoneal membrane in a chronic inflammatory infusion model of peritoneal dialysis in the rat. *Perit Dial Int* 24(2):115-122, 2004
- 8) Zeier M, Schwenger V, Deppisch R, Haug U, Weigel K, Bahner U, Wanner C, Schneider H, Henle T, Ritz E. Glucose degradation products in PD fluids: do they disappear from the peritoneal cavity and enter the systemic circulation? *Kidney Int* 63(1):298-305, 2003
- 9) 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
- 10) Rippe B, Simonsen O, Heimbürger O, Christensson 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
- 11) 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

- 12) Tranaeus A : A long-term study of a bicarbonate/lactate-based peritoneal dialysis solution—clinical benefits. The Bicarbonate/Lactate Study Group. *Perit Dial Int* **20**(5):516-523, 2000
- 13) Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J: Euro Balance Trial Group: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* **66**(1):408-418, 2004
- 14) Mactier RA, Sprosen TS, Gokal R, Williams PF, Lindbergh M, Naik RB, Wrege U, Grontoft KC, Larsson R, Berglund J, Tranaeus AP, Faict D: Bicarbonate and bicarbonate/lactate peritoneal dialysis solutions for the treatment of infusion pain. *Kidney Int* **53**(4):1061-1067, 1998
- 15) Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS: Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* **66**(3):1257-1265, 2004
- 16) Mackenzie RK, Jones S, Moseley A, Holmes CJ, Argyle R, Williams JD, Coles GA, Pu K, Faict D, Topley N: In vivo exposure to bicarbonate/lactate- and bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids improves ex vivo peritoneal macrophage function. *Am J Kidney Dis* **35**(1):112-121, 2000
- 17) Fusshoeller A, Plail M, Grabensee B, Plum J: Biocompatibility pattern of a bicarbonate/lactate-buffered peritoneal dialysis fluid in APD: a prospective, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* **19**(8):2101-2106, 2004
- 18) 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
- 19) 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
- 20) Mistry CD, Mallick NP, Gokal R: Ultrafiltration with an isosmotic solution during long peritoneal dialysis exchanges. *Lancet* **25**(8552):178-82, 1987
- 21) Gokal R: Newer peritoneal dialysis solutions. *Adv Ren Replace Ther* **7**(4):302-309, 2000
- 22) 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
- 23) Pecoits-Filho R, Mujais S, Lindholm B: Future of icodextrin as an osmotic agent in peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* **81**:80-87, 2002
- 24) Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM: Biocompatibility of icodextrin. *Kidney Int Suppl* **81**:34-45, 2002
- 25) Kim YL, Kim JH, Kim CD, Cho DK, Kim IS, Kim YJ, Moberly JB: Effects of Icodextrin on advanced glycation end-product (AGE) formation and peritoneal morphology in rats. *J Am Soc Nephrol* **10**:317(A), 1999
- 26) 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**(2):496-503, 1994
- 27) Gokal R, Mistry CD, Peers EM: Peritonitis occurrence in a multicenter study of icodextrin and glucose in CAPD. MIDAS Study Group. Multicenter Investigation of Icodextrin in Ambulatory Dialysis. *Perit Dial Int* **15**(6):226-230, 1995
- 28) Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, Peeters J, Freida P, Struijk DG, Krediet RT, Grabensee B, Tranaeus A, Filho JC. Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* **39**(4):862-871, 2002
- 29) Wolfson M, Piraino B, Hamburger RJ, Morton AR; Icodextrin Study Group: A randomized controlled trial to evaluate the efficacy and safety of icodextrin in peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* **40**(5):1055-1065, 2002
- 30) Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimburger O, Simonsen O, Davenport A, Tranaeus A, Divino Filho JC: Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: results of a double-blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* **14**(9):2338-2344, 2003
- 31) Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, Gerlag PG, Hoorntje SJ, Wolters J, van der Sande FM, Leunissen KM: Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* **63**(4):1556-1563, 2003
- 32) Bredie SJ, Bosch FH, Demacker PN, Stalenhoef AF, van Leusen R: Effects of peritoneal dialysis with an overnight icodextrin dwell on parameters of glucose and lipid metabolism. *Perit Dial Int* **21**(3):275-281, 2001

- 33) Marshall J, Jennings P, Scott A, Fluck RJ, McIntyre CW: Glycemic control in diabetic CAPD patients assessed by continuous glucose monitoring system (CGMS). *Kidney Int* **64**(4):1480-1486, 2003
- 34) Johnson DW, Arndt M, O'Shea A, Watt R, Hamilton J, Vincent K: Icodextrin as salvage therapy in peritoneal dialysis patients with refractory fluid overload. *BMC Nephrol* **2**(1):2, 2001
- 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) Faller B, Aparicio M, Faict D, De Vos C, de Precigout V, Larroumet N, Guiberteau R, Jones M, Peluso F: Clinical evaluation of an optimized 1.1% amino-acid solution for peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* **10**(8):1432-1437, 1995
- 37) Jones M, Hagen T, Boyle CA, Vonesh E, Hamburger R, Charytan C, Sandroni S, Bernard D, Piraino B, Schreiber M, Gehr T, Fein P, Friedlander M, Burkart J, Ross D, Zimmerman S, Swartz R, Knight T, Kraus A Jr, McDonald L, Hartnett M, Weaver M, Martis L, Moran J. Treatment of malnutrition with 1.1% amino acid peritoneal dialysis solution: results of a multicenter outpatient study. *Am J Kidney Dis* **32**(5):761-769, 1998
- 38) Li FK, Chan LY, Woo JC, Ho SK, Lo WK, Lai KN, Chan TM: A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* **42**(1):173-183, 2003
- 39) Wang T, Lindholm B: Peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int* **21**(Suppl 3):S89-95, 2001
- 40) Coles GA, O'Donoghue DJ, Pritchard N, Ogg CS, Jani FM, Gokal R, Cancarini GC, Maiorca R, Tranaeus A, De Vos C, Hopwood A, Faict D: A controlled trial of two bicarbonate-containing dialysis fluids for CAPD--final report. *Nephrol Dial Transplant* **13**(12):3165-3171, 1998
- 41) Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J: Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. *Kidney Int* **54**(5):1731-1738, 1998
- 42) Carrasco AM, Rubio MA, Sanchez Tommero JA, Fernandez Giron F, Gonzalez Rico M, del Peso Gilsanz G, Fernandez Perpen A, Ramon RG, Bueno IF, Tranaeus A, Faict D, Hopwood A: Acidosis correction with a new 25 mmol/l bicarbonate/15 mmol/l lactate peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int* **21**(6):546-553, 2001
- 43) Haas S, Schmitt CP, Arbeiter K, Bonzel KE, Fischbach M, John U, Pieper AK, Schaub TP, Passlick-Deetjen J, Mehls O, Schaefer F: Improved acidosis correction and recovery of mesothelial cell mass with neutral-pH bicarbonate dialysis solution among children undergoing automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **14**(10):2632-2638, 2003
- 44) Schroder CH; European Paediatric Peritoneal Dialysis Working Group: The choice of dialysis solutions in pediatric chronic peritoneal dialysis: guidelines by an ad hoc European committee. *Perit Dial Int* **21**(6):568-574, 2001
- 45) Schmitt CP, Haraldsson B, Doetschmann R, Zimmering M, Greiner C, Boswald M, Klaus G, Passlick-Deetjen J, Schaefer F: Effects of pH-neutral, bicarbonate-buffered dialysis fluid on peritoneal transport kinetics in children. *Kidney Int* **61**(4):1527-1536, 2002
- 46) Cancarini GC, Faict D, De Vos C, Guiberteau R, Tranaeus A, Minetti L, Maiorca R: Clinical evaluation of a peritoneal dialysis solution with 33 mmol/L bicarbonate. *Perit Dial Int* **18**(6):576-582, 1998