

복막투석으로 치료 중인 당뇨병 환자의 치료대책

경북대학교 의과대학 내과학교실

김 용 립

Strategies for Diabetic Patients on Peritoneal Dialysis

Yong-Lim Kim, M.D.

Division of Nephrology and Department of Internal Medicine, Department of Biochemistry and Cell Biology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

〈요 약〉

복막투석을 시작할 당시 이미 당뇨병성 신부전 환자는 많은 동반질환과 심혈관계 위험성을 가지고 있다. 따라서 나쁜 예후는 이미 예정된 것인지도 모른다. 그러나 최근의 연구들에서 밝혀진 결과들과 새로운 약제들은 당뇨병 복막투석 환자의 예후를 향상시킬 것으로 생각된다. 또한 새로운 투석액의 적절한 사용은 사망률의 호전에 기여할 것으로 생각된다. 그러나 단일 약제 혹은 단일 위험성의 제거보다는 다각도에서의 종합적인 집중적 치료가 환자의 예후를 향상시킬 것으로 생각된다.

서 론

제 2형 당뇨병은 여러 나라에서 폭발적으로 증가하고 있다. 서부 유럽에서는 아직 유병율이 비교적 낮지만 (영국과 독일은 전 인구의 2%), 인도와 대만의 도시지역 (각 12%)과 미국의 피마 인디언 (50%)은 높은 유병율을 보이고 있다¹⁾. 한편 당뇨병성 신병증은 대부분의 나라에서 말기신부전의 가장 중요한 원인으로 자리잡고 있다. 한국, 일본 및 미국의 말기신부전 신환의 40% 이상은 당뇨병성 신병증이 그 원인이다. 최근 몇 년간 당뇨병성 말기신부전 환자의 생존율은 조금씩 호전되고 있지만 아직도 비당뇨병성 말기신부전 환자에 비하여 생존율이 매우 나쁘다²⁾. 당뇨병성 말기신부전 환자는 여러 가지 동반 질환을 가지고 있다. 심장병 (울혈성 심부전, 허혈성 심질환), 뇌졸중 및 말초혈관질환이 비당뇨병성 말기신부전 환자보다 그 빈도가 높다. 이와 같은 동반질환은 환자의 사망과 직결된다³⁾. 대단위 지역사회 조사에 의하면 사구체 여과율의 감소와 심혈관계 질환 사망률은 유의한 상관 관계가 있다⁴⁾. 또한 세계보건기구

(WHO)의 다국가 조사에 의하면 심혈관계질환이 전체 제2형 당뇨병자 사망률의 50% 가량을 차지한다⁵⁾. 따라서 당뇨병과 만성신부전이 복합된 당뇨병성 말기신부전에서는 심혈관계 질환에 의한 사망률이 높을 수 밖에 없는 것 같다. 저자는 여기에서 당뇨병성 말기신부전, 특히 복막투석 환자의 치료에 대한 최근의 성과들을 소개하고자 한다.

투석전 당뇨병성 만성신부전 환자에서의 위험성과 그 대책들

1. 심혈관계 질환의 위험성

당뇨병에서 혈관합병증(micro- and macro-vascular complication)을 일으키는 signaling pathways는 잘 알려져 있다: Aldose reductase pathway, advanced glycation end-products (AGE) pathway, reactive oxygen species (ROS) pathway, the protein kinase C pathway⁶⁾. 이 중 세포내 AGE 전구 물질은 여러 경로를 통해 혈관세포에 손상을 주게 된다. 1) AGE로 변형된 세포내 단백질은 세포의 기능을 변화시킨다. 2) 세포외 기질단백질이 AGE와 결

합하면 다른 세포의 기질 단백질과 비정상적으로 반응하게 된다. 3) AGE로 변형된 혈장내 단백질은 혈관내피세포 혹은 대식세포의 AGE 수용체 (RAGE)와 결합하여 ROS를 생성하고 NF- κ B를 활성화시켜 유전자의 발현양상을 병적인 상태로 만든다⁷⁾.

혈장내 AGE-modified LDLs은 당뇨병 환자에서 증가되어있다. 투석 중인 당뇨병성 말기신부전 환자에서는 이 수치가 더욱 증가된다. 혈장내 AGE-modified LDLs의 증가는 당뇨병성 말기신부전 환자의 지질대사 이상을 야기시킨다⁸⁾. 혈장내 carbonyl stress 역시 당뇨병에서 증가되고 투석중인 말기신부전환자에서 더욱 증가된다⁹⁾. 제1형 당뇨병환자에서 신병증이 동반되면 CRP와 interleukin-6가 증가된다. 이 소견은 당뇨병성 신병증이 약한 강도의 만성염증상태와 관련된다는 점을 시사한다¹⁰⁾.

2. 심혈관계 질환 위험성에 대한 최근의 연구성과들 (Table 1)

1) 혈당의 엄격한 조절

제1형 당뇨병에서 엄격한 혈당의 조절은 심혈관계

합병증의 위험을 감소시킨다. 1229명의 제1형 당뇨병 환자를 6년간 관찰한 전향적 연구 (Diabetes Control and Complications Trials, DCCT)에서 엄격한 혈당의 조절은 carotid intima-media thickness (IMT)의 진행을 완화시켰다¹¹⁾. 이 연구를 17년간 연장한 결과 (extended long-term follow-up study of DCCT/EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications)), 엄격한 혈당 조절이 심혈관계 사망률을 57% 감소시켰다¹²⁾. 그러나 제2형 당뇨병에서 엄격한 혈당조절이 심혈관계 사망률을 감소시킨다는 증거는 아직 확실치 않다. 그러나 최근의 연구결과들은 엄격한 혈당 조절의 필요성을 보여주고 있다. 3867명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적 연구 (UKPDS, UK Prospective Diabetes Study)에서 엄격한 혈당 조절은 미세혈관합병증 (망막증, 미세알부민뇨)의 빈도를 의미있게 감소시켰지만 심근경색증의 빈도에는 의미있는 감소효과가 없었다 (15%감소, p value=0.052)¹³⁾. 16,000명의 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 시행한 코호트 연구 (Atherosclerosis

Table 1. The Results of Trials or Studies in Patients with Diabetic Chronic Kidney Disease

Trials or author	Study design (size, follow-up)	Results
RENAAL (18) (2001)	RCT, n=1513, 3.4 y overt diabetic nephropathy	Losartan could not reduce all-cause mortality.
IDNT (19) (2001)	RCT, n=1715, 2.6 y overt diabetic nephropathy	Irbersartan could not reduce all-cause mortality.
Steno-2 study (29) (2003)	RCT, n=80, 7.8 y type 2 DM, microalbuminuria	Multifactorial intervention reduces the CVD risks.
Wu (43) (2003)	Retrospective, n=52, type 2 DM, PD	Early nephrology referral improves survival.
RENAAL (20) (2005) :LVH subgroup analysis	RCT, n=187, 3.4 y overt diabetic nephropathy	Losartan reduces the CVD in patients with LVH.
Wong (23) (2005)	RCT, n=52, 24 w type 2 DM, PD	Rosiglitazone reduces CRP.
Tonelli (24) (2005)	RCT, n=571, median 64 m DM CKD (stage 2 or 3)	Pravastatin reduces CVD.
Wanner (25) (2005)	RCT, n=1255, median 4 y type 2 DM, HD	Atrovastatin had no effect on CVD and death.
Oomichi (15) (2006)	Observational, n=114, 7 y type 2 DM, HD	Good glycemic control improves survival.
Lee (38) (2006)	Observational, n=1909 (total DM, PD (n=993)	Low GDP PD solution improves survival.

Abbreviations : LVH, left ventricular hypertrophy; RCT, randomized controlled trial; y, years; m, months; w, weeks; DM, diabetes mellitus; PD, peritoneal dialysis; HD, hemodialysis; CVD, cardiovascular disease; GDP, glucose degradation products

Risk in Communities Study, ARIC)에서 당화혈색소의 수치는 IMT와 유의한 상관관계를 보였다¹⁴⁾. 혈액투석을 받고 있는 당뇨병환자를 7년간 관찰한 연구에서 당화혈색소의 조절이 환자의 생존율과 유의한 상관관계를 보였다¹⁵⁾. 위의 결과들을 종합하면 제1형과 2형 당뇨병 모두에서 심혈관계 합병증의 예방을 위하여 철저한 혈당의 조절이 중요한 것 같다.

2) ACE 억제제 혹은 ARB를 이용한 혈압의 엄격한 조절

지난 30년간 제1형 당뇨병성 신병증 환자의 생존율은 ACE (angiotensin converting enzyme) 억제제 혹은 ARB (angiotensin II receptor blocker)를 이용한 효과적인 혈압의 조절로 많이 향상되었다¹⁶⁾. ACE 억제제가 당뇨병환자에서 심혈관계 사망률을 감소시킨다는 사실은 HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)연구에서 잘 밝혀져 있다¹⁷⁾. RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the AIIA Losartan) 연구와 IDNT (Irbersartan Diabetic Nephropathy Trial) 연구에서는 처음으로 제2형 당뇨병성 신병증 환자를 대상으로 ARB의 효과를 전향적으로 연구관찰하였다^{18, 19)}. 두 연구에서 1차 종료점 (primary end point: composite of doubling of serum creatinine, ESRD or all-cause mortality)의 위험성을 감소시키는데 ARB는 효과적이었지만 사망률의 감소효과는 없었다. 그러나 RENAAL 연구의 좌심실비대 환자를 대상으로 시행한 소그룹연구 (subgroup analysis)에서 ARB는 심혈관계 합병증 빈도의 감소효과가 있었다²⁰⁾.

3) Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) agonist : PPAR γ 작용제

PPAR γ 작용제는 당뇨병성 말기신부전 환자의 사망률을 감소시킬 수 있는 약제로 전망된다. PPAR γ 작용제는 1990년 후반 미국 FDA에서 혈당강하제로 승인되었다. PPAR γ 작용제는 혈당강하 효과 외에도 여러 가지 이점이 증명되고 있다. 지방조직에서 lipogenesis를 증가시키고, 근육과 간에서 인슐린감수성을 증가시키며 혈중 유리지방산의 감소와 adiponectin의 증가를 일으킨다. 또한 PPAR γ 작용제의 사용은 심혈관계 합병증 혹은 혈관 염증의 지표들인 MMP-9, interleukin (IL) 6, CRP and PAI-1을 감소시킨다²¹⁾. 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 전향적 연구 (PROactive trial, PROspective pioglit Azone Clini-

cal Trial In macroVascular Events)에서 PPAR γ 작용제는 환자의 사망률, 심근경색 및 뇌졸중의 감소 효과가 있었다²²⁾. 복막투석을 받고 있는 제2형 당뇨병 환자에서 PPAR γ 작용제는 혈압의 감소효과와 함께 CRP의 감소를 가져 왔다²³⁾. 신장에 PPAR γ 수용체가 있고 신장에서 수분의 흡수를 촉진시키므로 PPAR γ 작용제를 사용할 때 volume overload에 주의가 필요하다.

4) Statins

지질강하제인 ‘Statins’ 역시 효과가 예상되는 약제이다. Pravastatin은 당뇨병성 신병증 환자 (stage 2 or 3)의 심혈관계 위험성(primary outcome: time to fatal coronary, nonfatal myocardial infarction and coronary revascularization)을 25% 감소시킨다고 보고되었다²⁴⁾. 그러나 혈액투석 중인 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 atrovastatin은 심혈관계 합병증에 감소효과가 없었다²⁵⁾. 이 결과가 atrovastatin의 용량 부족 때문인지는 논란이 있다.

5) 항산화제

비타민 E의 복용은 당뇨병 환자의 CRP와 IL 6 등 염증 지표를 호전시킨다²⁶⁾. 이미 혈관합병증을 가지고 있는 말기신부전 환자를 대상으로 한 전향적 연구 (SPACE trial, Secondary prevention with antioxidants of CVD in ESRD)에서 고용량의 비타민 E 투여는 심혈관계 합병증의 빈도를 감소시켰다²⁷⁾. 항산화제인 acetylcysteine 역시 혈액투석 환자의 심혈관계 합병증의 빈도를 감소시킨다고 보고되고 있다²⁸⁾.

6) 기타

Multifactorial intervention (혈압, 혈당 및 지질의 엄격한 조절, 아스피린과 ACE 억제제의 사용)이 미세알부민 혈뇨를 가진 당뇨 환자에서 심혈관 합병증의 위험성을 줄인다는 연구 결과도 있다 (Steno-2 study)²⁹⁾.

투석시작 후 당뇨병성 말기신부전 환자에서의 위험성과 그 대책들(Table 1)

1. 투석방법

당뇨병성 말기신부전 환자에서 투석방법(혈액 및 복막투석)에 따른 생존율의 차이는 나라별로 조금씩 다르다. 미국의 US medicare 자료에 의하면 동반질환이 없는 45세 미만의 당뇨병 환자에서는 복막투석

의 생존율이 혈액투석에 비하여 좋지만 45세 이상의 당뇨병 환자에서는 동반질환의 유무에 관계없이 혈액투석의 생존율이 더 우수하다³⁰⁾. 그러나 이탈리아의 보고에서는 투석방법에 따른 심혈관계 사망률과 새로 발생하는 심혈관계 질환의 빈도에는 차이가 없었다³¹⁾. 덴마크 등록사업 자료에 의하면 전반적으로 복막투석 환자의 생존율이 혈액투석 환자에 비하여 우수하고 당뇨병성 말기신부전 환자에서는 투석시작 후 첫 수년 동안 복막투석의 생존율이 더 좋았다³²⁾.

2. 투석액

1) Low glucose degradation product (GDP)

투석액 (Table 2)

포도당 함유 투석액의 열소독과정 및 보관 중에 발생하는 포도당 분해산물 (glucose degradation products, GDP)은 복막중피세포에 직접적인 독성을 가질 뿐만 아니라 AGEs의 생성을 촉진시킨다. 포도당 용액을 아주 낮은 pH에서 열소독하여 GDP의 생성을 현저히 줄일 수 있는 dual-chamber bag system이 최근 여러 회사에서 출시되고 있다³³⁾. 복막투석액의 GDP가 복강에서 혈액으로 흡수되어 나타날 수 있는 전신적인 부작용은 다음과 같다. 1) 혈중

AGEs의 농도를 증가시킨다³⁴⁾. 2) GDP는 신장상피세포의 apoptosis를 일으킨다³⁵⁾. 따라서 GDP는 잔여신기능의 악화를 일으킬 수 있다. 3) 당뇨병성 신부전 환자에서는 당뇨병에 의한 기질의 증가와 신부전에 의한 배설의 감소로 carbonyl stress가 증가되어 있다³⁶⁾. 투석액의 GDP는 혈액으로 흡수되어 carbonyl stress를 더욱 증가시킬 가능성이 많다 (Fig. 1). Euro-Balance Trial에서는 low GDP 투석액의 사용으로 혈중 AGEs이 감소됨을 관찰하였다³⁷⁾. 국내에서 시행된 대단위의 관찰연구에서는 기존의 투석액 사용 당뇨병군과 비교하여 low GDP 투석액을 사용한 당뇨병군에서 생존율이 향상되었다³⁸⁾.

2) icodextrin 투석액

Icodextrin 함유 투석액은 복막투석 환자의 혈량 과부하(volume overload)를 호전시킨다. Icodextrin 투석액의 사용은 체내총수분량과 세포외액량을 감소시키고³⁹⁾ 좌심실비대를 줄인다⁴⁰⁾. Icodextrin 투석액은 adipokine 대사를 호전시킨다. Icodextrin 투석액의 사용으로 adiponectin은 증가하고 leptin은 감소한다. 이와 같은 소견은 icodextrin 투석액이 동맥경화 방지에 도움이 됨을 시사한다⁴¹⁾. Icodextrin 투석액은 포도당이 함유되지 않아 혈당조절에 도움이 될 것으로 생각된다⁴²⁾.

3. 기 타

조기에 신장전문의를 전원된(투석전 6개월이전) 당뇨병 환자의 경우 생존율이 향상된다는 보고가 있다⁴³⁾. 집중적인 식이요법으로 염분과 수분을 제한하

Table 2. Possible Effects of New PD Solution

Solution	Effects
Low GDP solution	Reduce circulating carbonyl stress and AGE level Better preservation of residual renal function by preventing apoptosis of renal tubular epithelial cell Better preservation of peritoneal membrane by reducing fibrosis and neo-angiogenesis and prevention of epithelial mesenchymal transition
Icodextrin solution	Avoid excessive glucose exposure in patients with fluid overload related to insufficient peritoneal ultrafiltration in the long dwell Improve fluid status: decrease total body water and extracellular fluid Decrease left ventricular mass Improve abnormal adipokine metabolism :increase adiponectin and decrease leptin Better glucose control

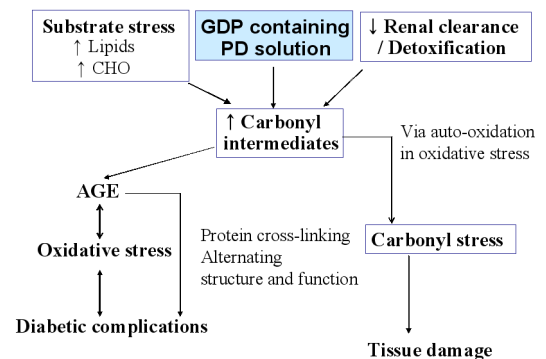


Fig. 1. Carbonyl intermediates and their fate in DM or uremia. Modified from Singh, Diabetologia, 2001³⁶⁾.

면 신기능의 감소가 진행함에도 불구하고 당뇨병성 복막투석환자의 체내 총수분량이 호전된다는 보고도 있다⁴⁴⁾.

참 고 문 헌

- 1) Diamond J: The double puzzle of diabetes. *Nature* **423**:599-602, 2003
- 2) USRDS: Excerpts from the United States renal data system 2005 annual data report. *Am J Kidney Disease* **47**(Suppl 1):S1, 2006
- 3) USRDS: Excerpts from the United States renal data system 2001 annual data report. *Am J Kidney Disease* **38**(Suppl 3):S1, 2001
- 4) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351**:1296-305, 2004
- 5) Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* **44**(Suppl 2):S14-21, 2001
- 6) Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* **288**:2579-2588, 2002
- 7) Brownlee M, Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* **414**: 813-820, 2001
- 8) Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, et al. Modification of LDL by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**:9441-9445, 1994
- 9) Dursun E, Timur M, Dursun B, Suleymanlar G, Ozben T. Protein oxidation in Type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J Diabetes and Its Complications* **19**:142-6, 2005
- 10) Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* **46**:1402-7, 2003
- 11) DCCT: Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **348**:2294-2302, 2003
- 12) DCCT: Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **353**:2643-2653, 2005
- 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352**: 837-53, 1998
- 14) Selvin E, Coresh J, Golden SH, Boland LL, Brancati FL, Steffes MW: Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* **28**:1965-73, 2005
- 15) Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, Shoji T, Nishizawa Y: Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: a 7-year observational study. *Diabetes Care* **29**: 1496-500, 2006
- 16) Rossing P: Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia* **49**:11-9, 2006
- 17) Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* **355**: 253-259, 2000
- 18) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators: RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **345**:861-869, 2001
- 19) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* **345**:851-60, 2001
- 20) Boner G, Cooper ME, McCarroll K, Brenner BM, de Zeeuw D, Kowey PR, Shahinfar S, Dickson T, Crow RS, Parving HH: RENAAL Investigators: RENAAL Investigators. Adverse effects of left ventricular hypertrophy in the reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study. *Diabetologia* **48**:1980-7, 2005
- 21) Yki-Jarvinen H: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* **351**:1106-1118, 2004
- 22) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ,

- Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J; PROactive investigators: PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* **366**:1279-1289, 2005
- 23) Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Lam CW, Li PK: Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* **46**:713-9, 2005
- 24) Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G: Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **16**:3748-3754, 2005
- 25) Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators: German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* **353**:238-348, 2005
- 26) Devaraj S, Jialal I: Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free Radic Biol Med* **29**:790-2, 2000
- 27) Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafter U, Iaina A, Knecht A, Weissgarten Y, Brunner D, Fainaru M, Green MS: Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **356**:1213-1218, 2000
- 28) Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W: The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* **107**:992-5, 2003
- 29) Graede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **348**:383-493, 2003
- 30) Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. The differential impact of risk factors on mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* **66**:2389-401, 2004
- 31) Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L: Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **15**(Suppl 1):S25-9, 2004
- 32) Heaf JG, Lokkegaard H, Madsen M: Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **17**:112-7, 2002
- 33) 김용립. 새로운 북마크석액의 효과: 근거중심의학에 기초한 고찰. *대한신장학회지* **23**(suppl 2):S454-460, 2004
- 34) 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**:298-305, 2003
- 35) Justo P, Sanz AB, Egido J, Ortiz A: 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene induces apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Diabetes* **54**:2424-2429, 2005
- 36) Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L: Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* **44**:129-46, 2001
- 37) Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; Euro Balance Trial Group: 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**:408-418, 2004
- 38) Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK: Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* (In press).
- 39) Davies SJ, Woodrow G, Donovan K, Plum J, Williams P, Johansson AC, Bosselmann HP, Heimburger O, Simonsen O, Davenport A, Tra-naeus 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**:2338-2344, 2003
- 40) 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**: 1556-63, 2003
- 41) Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A : Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **21**:494-8, 2006
- 42) 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**:1480-1486, 2003
- 43) Wu MS, Lin CL, Chang CT, Wu CH, Huang JY, Yang CW : Improvement in clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on maintenance peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* **23**:39-45, 2003
- 44) Quan L, Xu Y, Luo SP, Wang L, LeBlanc D, Wang T : Negotiated care improves fluid status in diabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* **26**:95-100, 2006