요독소의 효과적인 제거와 혈액투석의 적절도

부산대학교 의과대학 내과학교실

성 은 영

Clearance of Small / Middle Molecule and Hemodialysis Adequacy

Seong Eun Young

Pusan National University Hospital Department of Internal Medicine

유지 투석을 하는 환자의 생존율을 증가시키기 위한 노력은 현재까지 계속 이어지고 있으며, 이 중 적절한 투석이 환자의 삶의 질을 향상시키고 생명을 연장시킴은 잘 알려져 있다. 요소 (urea)는 단백질의 섭취와 저분자 물질의 제거를 잘 반영하기 때문에 투석의 적절도를 평가하는데 사용하고 있지만, 요독증을 야기하는 다양한 종류의 요독소를 대표할 수 없는 등의 제한점이 있다. 요독소의 종류와 그 제거율을 높일 수 있는 방법에 대해서 알아보고, K/DOQI에서 제시하는 적절한 혈액투석의 목표치와, 최근 급격하게 늘어나는 고령 투석 환자에게도 이 기준을 적용할 수 있을지에 대해 알아보고자 한다.

요독 물질 (Uremic toxins)

정상 신기능을 가진 환자에서는 소변으로 배출되는 여러 용질 (solutes)들이 신기능이 감소하면서 체내에 축적되면 여러 장기의 기능 장애를 초래하게 되는데 이를 요독 증후군 (uremic syndrome)이라고 한다. 이렇게 체내에 축적되어 요독 증후군을 유발하는 물질을 요독 물질 혹은 요독소 (uremic toxin)라고 하는데, 현재까지 알려진 90여 개의 물질을 European Uremic

Table 1. Main Known Uremic Retention Solutes

Small water soluble solutes	Protein-bound solutes	Middle molecules
Asymmetric dimethylarginine	3-Deoxyglucosone	Adrenomedullin
Benzylalcohol	CMPF	Atrial natriuretic peptide
β-Guanidinopropionic acid	Fructoselysine	β_2-Microglobulin
β-Lipotropin	Glyoxal	β-Endorphin
Creatinine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Cytidine	Homocysteine	Clara cell protein
Guanidine	Hydroquinone	Complement factor D
Guanidinoacetic acid	Indole-3-acetic acid	Cystatin C
Guanidinosuccinic acid	Indoxyl sulfate	Degranulation inhibiting protein
Hypoxanthine	Kinurenine	Delta-sleep-inducing peptide
Malondialdehyde	Kynurenic acid	Endothelin
Methylguanidine	Methylglyoxal	Hyaluronic acid
Myoinositol	N-carboxymethyllysine	Interleukin 1β
Orotic acid	P-cresol	Interleukin 6
Orotidine	Pentosidine	Kappa-Ig light chain
Oxalate	Phenol	Lambda-Ig light chain
Pseudouridine	P-OHhippuric acid	Leptin
Symmetric dimethylarginine	Quinolinic acid	Methionine-enkepahlin
Urea	Spermidine	Neuropeptide Y
Uric acid	Spermine	Parathyroid hormone
Xanthine		Retinol binding protein
		Tumor necrosis factor alpha

CMPF is carboxy-methyl-propyl-furanpropionic acid

Toxin (EUTox) Work Group에서 분자량과 단백결합 유무에 따라 분류하여 2003년에 발표하였다 (Table 1)[1].

1. 수용성 저분자 물질 (Small water-soluble solutes, <500 Da)

1) 요소 (urea)

요소는 분자량이 작고 (60 Da), 측정하기 쉽고, 투석으로의 제거가 용이하다는 장점 때문에 투석 적절도 평가에 사용되어 왔다. 혈액투석 중인 환자에서 요소의 제거율이 높을수록 예후가 좋을 것으로 생각되어 왔지만[2, 3], 높은 혈중 요소 질소 농도가 반드시 불량한 예후를 나타내는 것은 아니다[4, 5]. 요소는 다른 요독소 특히 중분자 물질 (middle molecules)이나 단백결합성 용질 (protein-bound solutes)의 제거를 대표할 수 없기 때문에 투석 적절도를 정확하게 평가하는데 한계가 있다.

2) Guanidines

Guanidines은 arginine의 대사산물로서 체내에 축적될 경우 백혈구 기능 장애와 활성화 산소 생성 증가를 일으키는 것으로 알려져 있다. 대부분 세포 내에 존재하기 때문에 투석 도중 혈장으로의 이동이 적어서 일반적인 투석 방법으로는 제거가 어렵다.

3) Phosphorus

4) Creatinine

5) Oxalate

2. 단백결합성 용질 (Protein-bound solutes)

단백질과 강하게 결합되어 있기 때문에 일반적인 투석 방법으로는 제거가 어려우므로, 흡착 (adsorption)이나 대류 (convection) 등의 방법으로 제거를 시도해 볼 수 있다.

1) P-cresol

단백질 이화 작용의 최종 산물로서 tyrosine, phenylalanine이 장내 세균에 의해 분해되어 생성된다. 백혈구 작용과 platelet activating factor (PAF) 생성 저해 등을 초래한다. 고유량 혈액투석 (high flux dialysis)을 하는 경우 저유량 투석 (low-flux dialysis)에 비해 p-cresol 제거가 더 잘 된다는 증거는 없지만 복막 투석보다는 제거율이 높다는 보고가 있다[6].

2) Indoxyl sulfate

사구체 경화를 유발하고 내피 세포 증식과 보상 기전을 저해하는 것으로 알려져 있다7).

3) Homocysteine

4) Phenylacetic acid

3. 중분자 물질 (Middle molecules)

분자량이 500 Da 이상인 물질로 현재 20여 종류의 요독소가 밝혀져 있다. 대표적인 것으로 β2-microglobulin (β2M), parathyroid hormone (PTH), advanced glycation end products(AGEs), advanced oxidation protein products(AOPPs)와 complement factor D 등이 있으며 염증, 영양 결핍 및 혈관 질환과 관련이 있다.

1) 최종 당화 산물 (Advanced glycation end products, AGEs)

포도당 및 환원당이 유리 아미노산과 결합하여 분자량 2,000-6,000 Da의 AGE를 형성하는데, 당뇨병과 같이 고혈당에 지속적

으로 노출될 경우 생성이 증가한다. 하지만, 신부전 에서 AGE 생성이 증가하는 원인은 고혈당이나 신제거의 감소가 아닌, AGE의 카르보닐기 전구체가 혈중에 증가하기 때문이라고 여겨진다[8]. 체내 축적된 AGE가 어떤 생물학적 역할을 하는지 정확히 알려져 있지는 않지만, 염증 반응을 일으키고[9], 산화 질소 (NO)를 저해하며[10], β2-microglobulin을 변화시켜 아밀로이드증을 유발하는 것으로 생각된다[11, 12]. 고유량 투석[13]이나 단백 누출성 투석막 (protein-leaking dialyzer)[14]을 사용하여 그 제거율을 높일 수 있었다는 보고가 있지만, 이러한 물질의 제거가 실제 임상적으로 합병증을 호전시키는지는 아직 확실히 알 수 없다.

2) β2-microglobulin (β2M)

β2M은 일반적인 혈액투석으로는 잘 제거되지 않으므로 장기간 혈액투석을 받는 환자들에서는 β2M이 뼈와 관절에 침착되어 수근관 증후군 (carpal tunnel syndrome), 미란성 척추관절병증 (erosive spondyloarthropathy) 등과 같은 투석 아밀로이드증을 유발한다. Locatelli F 등[15]은 고유량 혈액투석을 시행한 경우 투석 전 β2-microglobulin의 혈중 농도가 유의하게 감소하였다는 전향적 연구를 발표하였고, long daily hemodiafiltration (HDF)을 시행하여 β2M의 농도가 현저히 감소하였지만 정상보다 여전히 10배 이상 높은 수치를 보여[16] 투석을 통한 제거에는 한계가 있다. 중분자 물질의 제거가 가능한 고유량 투석막을 사용한 경우 사망률이 감소하였다는 보고가 있었으나[17, 18], HEMO study에서는 고유량 투석과 저유량 투석 환자군 간의 생존률에 유의한 차이가 없었다[19]. 하지만 2차 분석에서 고유량 투석 환자에서 심혈관 질환의 위험 및 사망률이 감소하였고, 특히 연구에 참여하기 전 투석 기간이 3.7년 이상인 환자에서 이러한 차이가 두드러졌다[20].

요독소의 제거

일반적인 혈액투석에서 용질의 제거 기전은 확산 (diffusion), 대류 (convection), 흡착 (adsorption)으로 나뉜다. 저분자 물질의 제거는 입자의 크기와 투석막 사이의 혈액과 투석액간의 농도차에 의해 결정되는데, 수용성인 경우 일반적인 투석 방법으로도 제거가 잘 되지만 (예, 요소 질소, 크레아티닌), 세포 내에 존재하거나 단백질과 결합되어 있는 경우 저유량 투석으로는 그 제거가 어렵다. 중분자 물질 역시 확산으로는 제거가 어렵고 분자량, 단백 결합 정도, 투석 시간, 투석막 투과도에 의해 제거율이 결정된다. 중분자 물질의 제거를 향상시키기 위한 노력들이 현재까지 이어지고 있는데, 그 중 몇 가지 방법을 살펴보고자 한다.

1. 온라인 혈액투석여과법(On-line hemodiafiltration, HDF)

혈액투석여과법 (HDF)은 고유량 투석막을 사용하여 많은 양의 대류에 의해 분자량이 큰 용질들을 많이 제거할 수 있는 혈액여과법 (hemofiltration)과 확산에 의해 분자량이 작은 용질을 제거하는 혈액투석법을 모두 이용한 새로운 투석 방법이다. 초기에는 많은 양의 무균 용액을 주입해야 하는 문제 때문에 사용에 제한적이었으나 정수기에 연결된 물과 투석액을 반복 여과하면서 주입하는 방법 (on-line HDF)이 개발되어 그 사용이 확대되었다. 저유량 투석에 비해 β2M을 포함한 중분자 물질[21]과 인 제거[22]에 효과적이고, 혈역학적으로 안정적이므로 투석 중 저혈압의 빈도가 낮고[23, 24] 환자의 삶의 질을 향상시킨다[25]. 하지만, 환자 생존률을 향상시킨다는 보고[26]가 있는 반면 일반적인 혈액투석과 비교하여 생존률의 차이가 없었다는 보고[27]도 있어 이에 대한 대규모의 전향적 연구가 필요하다[28, 29].

2. Nocturnal hemodialysis (NHD)

말기 신부전 환자에서 혈액투석 치료는 주 3회 병원에서 시행되어 왔으나, 환자 사망률, 병원 입원율 및 투석과 관련된 합병증을 향상시키기 위해 투석 빈도를 높이는 방법이 연구되어 주 5-6일 짧은 시간 투석을 하는 short daily hemodialysis (SDHD)와 야간에 집에서 투석하는 nocturnal hemodialysis (NHD) 방법이 개발되었다. NHD는 야간에 수면을 취하는 동안 보통 6-8시간 주 5-7회 실시하며 모든 종류의 혈액투석기나 투석막을 사용할 수 있고, 혈류 속도는 보통 200-300 mL/min, 투석액 유속은 300 mL/min 정도로 한다. 대상 환자는 집에서 투석을 하기 위한 방법을 배울 수 있는 능력과 의지가 있어야 하며 집에서 투석하는 방법을 습득하기 위한 훈련 기간은 6주 정도 필요하다. 헤파린 사용이 금기인 환자는 NHD를 할 수 없지만, 그 외 고령

환자, 저혈압, 복수, 심부전 등 혈역학적으로 불안정한 환자는 금기가 아니다. NHD는 저분자 물질뿐 아니라 중분자 물질의 제거율이 높고[16], 혈압 조절이 용이하며[30] 환자의 삶의 질이 향상되고[31, 32] 생존율을 증가시킨다[33].

3. Short daily hemodialysis (SDHD)

투석 시간은 짧게 하면서 (1.5-2.5 시간/회) 투석 횟수는 늘림으로써 (5-7회/주) 혈역학적인 안정성과 투석 효율을 높이는 방법이다. 투석막을 사이에 두고 혈액과 투석액 간의 용질 농도 차이가 심할수록 제거율이 높은데, 투석 전반부에 후반부보다 농도차가 크므로 제거율도 높다. 즉 하루 4시간 투석하는 것보다 하루 2시간 2일간 투석하면 투석 시간은 같으나 용질 제거율이 높아지고, 투석간 체중 증가가 많은 환자의 경우 1회 투석당 제거하는 수분량이 줄어들어 혈역학적으로 안정적이고 혈압 조절이 용이하다.

혈액투석의 적절도

혈중 요소 질소를 신부전 환자에서 축적되는 요독 물질의 정도를 반영하는 대리 표지자 (surrogate marker)로 사용하는 데에는 몇 가지 장점이 있다. 첫째, 요소는 혈액에서 쉽게 측정할 수 있고 둘째, 요소는 단백질과 결합되어 있지 않고 셋째, 총 체내 수분 (total body water)에 일정하게 분포되어 있어 혈액투석 환자의 요소 역동학 연구에 single pool 모델을 적용할 수 있는 장점이 있다. 하지만, 투석 전 혈중 요소 질소는 환자의 투석 치료뿐 아니라 단백질 섭취 상태에도 영향을 받는데, 불충분한 투석으로 인하여 영양 상태가 불량한 경우라도 혈중 요소 질소 농도는 적절한 범위를 보일 수 있고, 요소는 다른 요독소 특히 중분자 물질이나 단백결합성 용질의 제거를 대표할 수 없기 때문에 투석 적절도를 정확하게 평가하는데 한계가 있다.

1. 요소의 시간 평균 농도 (time average concentration of urea, TACurea)

1981년 National Cooperative Dialysis Study (NCDS)에서 요소의 시간 평균 농도 (time average concentration of urea, TACurea)와 요소 감소율 (urea reduction ratio, URR)이 혈액투석 환자의 이환율과 사망률에 중요한 결정 인자임을 관찰하였다[2]. 특히 영양 상태가 좋은 환자에서, 더 적극적인 투석을 하고 TACurea가 낮을 때 예후가 좋은 것으로 분석되었다.

$$\text{TACurea} = \frac{(C1+C2) \times td + (C2+C3) \times id}{2\,(td + id)}$$

C1: predialysis BUN,
C2: postdialysis BUN,
C3: next predialysis BUN

id: interdialytic time (min),
td: time on dialysis (min)

2. 단백 이화율 (Protein catabolic rate, PCR)

혈액투석 환자에서 단백 섭취 평가를 위해 사용하는 지표이다. 예를 들어 투석 전 요소 질소 농도가 낮을 경우 투석이 적절히 이루어짐을 의미할 수도 있지만, 투석이 불충분하여 단백 섭취가 감소한 경우일 수도 있으므로 이를 감별하는데 유용하다. 잔여 신기능이 없는 경우 PCR (g/day)은 투석이나 대변으로 소실되는 요소 질소, 단백질, 아미노산의 합과 같다. 투석 전 요소 질소 농도가 일정하게 유지되는 환자에서 PCR은 단백 섭취량과 대략 비슷하다.

$$\text{PCR, g/day} = 0.22 + \frac{(0.036 \times \text{ID rise in BUN} \times 24)}{\text{ID interval (hrs)}}$$

$$\text{nPCR (normalized PCR, g/kg/day)} = \text{PCR} / \text{standard BW}$$

잔여 신기능이 있는 경우,

$$+\frac{\text{Urinary urea nitrogen (g)} \times 150}{\text{ID interval (hrs)} \times \text{weight (kg)}}$$

3. 요소 감소율 (urea reduction ratio, URR)

URR=1-(postdialysis BUN÷predialysis BUN)

투석 직후 동맥 line에서 채취한 혈중 요소 질소 농도 (post-BUN)는 시간이 지나면서 재반등 (rebound)을 하는데, 그 원인은 ① 정맥 line을 통해 혈관으로 들어간 여과된 혈액이 역류하여 다시 동맥 line으로 들어오는 access recirculation의 소실이며 (~20초), ② 투석된 혈액이 심장을 거쳐 대동맥, 상지 동맥으로 오면서 말초 혈관을 거치지 않고 바로 동정맥루로 돌아오는 심폐 재순환 (cardiopulmonary recirculation)의 소실 (20초-2, 3분) ③ 세포 내 공간에서 요소가 확산되어 나오기 때문이다 (3분~30-60분). 실제 체내 요소 분포 공간은 투석에 의해 요소가 쉽게 제거되는 세포 외 체액의 단일한 공간 즉, single pool (sp)이 아니라, 요소의 격리 (sequestration)가 일어나는 세포 내 공간 (특히 근육 세포)과 같은 또 다른 체내 공간이 존재하는 두 개의 공간 즉 double pool (dp) 형태이기 때문에 이 세포 내 공간으로부터 혈액으로 요소가 빠져 나오는데 시간이 소요되기 때문이다. 정확한 투석 적절도의 평가를 위해서는 투석이 이루어진 정맥혈이 동맥혈 쪽에 섞이지 않은 상태로 동맥 내에서 채혈되어야 하고, 각 분획 사이에 평형이 이루어진 후인 투석 후 30분이 적당하지만, 현실적으로 시행이 어렵다. K/DOQI guideline에서는 투석 전 BUN 채혈은 투석 시작 직전, 동맥 line을 동정맥루에 삽입 후 바로 혈액을 채취하며, post-BUN은 투석이 종료된 후 혈류 속도를 15초간 100 mL/min로 낮춘 후 채혈을 하거나 (slow-blood-flow method), dialysate flow를 3분간 중단한 후 채혈을 한다 (stop-dialysate-flow method) (Table 2).

4. Kt/V

혈액투석을 하고 있는 말기 신부전 환자의 투석량을 나타내는 지표인데, 투석막의 요소 청소율 (K, mL/min)과 투석 시간 (t, min)의 곱을 요소 분포 용적 (V, mL, 전체 수분량)으로 나눈 수치이다. 예를 들어 Kt/V가 1이라는 것을 전체 수분량 만큼의 체액에서 요소를 완전히 제거했다는 의미가 된다.

spKt/Vurea = -ln (R-0.008t)+[(4-3.5R)×(UF/W)]

R = postBUN / preBUN, t = duration of dialysis (h)

UF = ultrafiltration volume (L), W = postdialysis weight (kg)

투석 후 요소 반동을 감안한 equilibrated, dpKt/V는 spKt/V보다 수치가 작으며, 그 차이는 약 0.21 정도이다[34]. K/DOQI에서 권고하는 혈액투석의 최소량은 spKt/V 1.2 (URR 65%), 목표량은 spKt/V 1.4 (URR 70%)이다. 투석 적절도에 대한 평가

Table 2. Postdialysis Blood Drawing Procedure

Slow-Blood-Flow Method
Drawing from blood line sampling port
Set lowest UFR (TMP) & dialysate or off.
Blood flow down to 100mL/min for 15 sec, obtain sample.
Drawing from arterial needle tubing
Set lowest UFR (TMP) & dialysate or off.
Blood flow down to 100mL/min for 15 sec, then stop the blood pump.
Clamp the arterial tubing, disconnect & obtain sample from arterial needle tubing
Stop-Dialysate-Flow Method
Turn off dialysate flow & lowest UFR (TMP) or off.
Wait 3 min. (Do not reduce blood flow rate)
Obtain sample from sampling port or arterial needling tubing (continue the pump speed or sudden stop)

는 적어도 매달 이루어져야 하며 Kt/V 혹은 URR이 낮은 경우 이에 대한 분석이 반드시 필요하다 (Table 3).

5. 고령 투석 환자의 적절도

HEMO study[19]에서는 주 3회 혈액투석을 받는 1,846명의 환자를 대상으로 혈액투석량에 따라 eKt/V 1.05 (spKt/V 1.25)를 목표로 하는 표준 투석량군과 eKt/V 1.45 (spKt/V 1.65)를 목표로 하는 고투석량군으로 나누어 4.5년간 추적 관찰하였다. 실제 투석량은 표준 투석량군은 eKt/V 1.16 (spKt/V 1.32), 고투석량군은 eKt/V 1.53 (spKt/V 1.71)이었지만, 두 군간의 사망률은 유의한 차이가 없었다. 하지만, 성별에 따른 사망률의 차이를 보였는데, 여자의 경우 고투석량군이 19% 사망률 감소를 보였고, 남자에서는 고투석량군에서 오히려16% 사망률이 증가하였다[35]. 74,120명의 미국 투석 환자와 DOPPS 10,816명의 환자를 대상으로 URR에 따른 사망률을 비교한 observational study에서 URR 70-75%군이 65-70%군에 비해 남녀 공히 사망률이 낮았지만, URR 70-75%군과 비교하여 75% 이상인 경우의 사망률 감소는 여성에서만 나타났다[36]. 이는 성별에 따른 특수한 차이뿐 아니라 여성에서는 요소 분포 용적 (V)이 남성에 비해 작기 때문에 분포 용적당 요독소의 농도가 높으므로 투석량을 Kt/V에 준해서 처방할 경우 오히려 투석량이 부족할 수 있다[37]. V는 근육량과 밀접하므로[38] 영양 결핍 상태가 아니더라도 근육이 덜 발달한 체구가 작은 남성의 경우 역시 요소의 분포 용적이 작으므로 여성에서와 마찬가지로 분포 용적당 요독소의 농도가 높다. 이러한 이유에서 KDOQI Work Group에서는 여성이나 체구가 작은 환자에서 투석량을 최소 25% 정도 증가 (spKt/V 1.5 for 3/week schedule with Kr <2) 시키는 것을 고려해 볼 수 있다고 제시하고 있다[39]. 고령 환자는 기초대사율이 감소되어 있지만, 젊은 성인에 비해 근육량이 적으므로 Kt/V 1.2의 투석량이 오히려 부족할 가능성이 있다. 최근 고령 투석 환자가 늘어나고 있으나, 고령 환자를 대상으로 한 투석 적절도에 대한 연구는 전무한 상태이므로, 고령 환자를 대상으로 한 적절한 투석량에 대한 지침이 필요하리라 생각한다.

요 약

요독 물질은 크게 저분자량 수용성 용질, 단백결합성 용질, 중분자량 용질의 3가지로 분류한다. 요소 질소, 크레아티닌 등과 같이 잘 알려진 저분자량 요독 물질 외에도 나머지 두 군에 속하는 물질들에 의해서도 다양한 요독증이 유발되며, 저분자량 물질과는 대조적으로 단백결합성 용질과 중분자량 물질은 전통적인 저유량 혈액투석에 의해서는 잘 제거되지 않는다. 이러한 물질들의 제거율을 높이기 위해 고유량 혈액 투석, 혈액투석여과법 (HDF), hemoadsorption을 이용하거나, short daily hemodialysis, nocturnal hemodialysis와 같이 투석 횟수 혹은 시간을 늘리는 방법들이 모색되어 대부분 종래의 방법보다 우수한 제거율을 보고하고 있다. 아직까지 중분자량 요독 물질의 제거량을 증가시켰을 때, 말기 신부전 환자의 이환율 및 사망률이 개선된다는 명백한 근거는 없지만, 투석 아밀로이드증의 예방, 심혈관 질환 이환율의 감소, 감염에 대한 취약성의 개선 등의 효과가 있을 것으로 생각된다. 유지 투석을 하는 환자에서 삶의 질 향상과 생명 연장을 위해 적절한 투석이 필수적인데, 요소는 다양한 종류의 요독소를 대표할 수 없다는 제한점이 있지만, 단백질의 섭취와 저분자 물질의 제거를 잘 반영하기 때문에 투석의 적절도를 평가하는데 사용되고 있다. K/DOQI에서 권고하는 혈액투석의 최소량은 spKt/V 1.2 (URR 65%), 목표량은 spKt/V 1.4 (URR 70%)이다. 하지만 여성이나 근육량이 적은 환자에서 요소 분포 용적 (V)이 작으므로, Kt/V에 준해서 투석 처방을 할 경우 오히려 투석량이 부족할 수 있다. 이는 고령 환자에서도 적용할 수 있으리라 생각되지만, 고령 환자를 대상으로 한 투석 적절도에 대한 연구는 전무한 상태이다. 최근 고령 투석 환자가 지속적으로 증가하고 있고 생존율이 비교적 양호하므로 이들에 대한 적절한 투석량에 대한 지침이 필요하리라 생각한다.

참 고 문 헌

1) Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argiles A. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 63:1934-1943, 2003
2) Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report

from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305:1176, 1981
3) Vanholder RC, Ringoir SM. Adequacy of dialysis: A critical analysis. *Kidney Int* 42:54, 1992
4) Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:849, 1982
5) Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15:458, 1990
6) Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of the protein -bound solute P-cresol by convective transport: A randomized crossover study. *Am J Kidney Dis* 44:278, 2004
7) Motojima M, Nishijima F, Ikoma M, et al. Role for "uremic toxin" in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int* 40:461, 1991
8) Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 55:389, 1999
9) Imani F, Horii Y, Suthanthiran M, et al. Advanced glycosylation end product- specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: Role in tissue remodeling. *J Exp Med* 178:2165, 1993
10) Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 87:432, 1991
11) Niwa T, Sato M, Katsuzaki T, et al. Amyloid ß2-microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl)lysine in dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* 50:1303, 1996
12) Miyata T, Inagi R, Iida Y, et al. Involvement of ß2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 93:521, 1994
13) Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 343:1519, 1994
14) Galli F, Benedetti S, Floridi A, et al. Glycoxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA-based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int* 67: 750, 2005
15) Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 50:1293, 1996
16) Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. beta(2)-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15:58, 2000
17) Woods HF, Nandakumar M: Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 15:S36-S42, 2000
18) Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll C, et al. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33:349, 1999
19) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2016, 2002
20) Cheung AK, Rocco MV, Yan G, et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: Results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 17:546, 2006
21) Maduell F, Navarro V, Cruz MC, et al. Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40:582, 2002
22) Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration: a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 52:152, 1999
23) Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, et al. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: a multicenter prospective study in 23 patients. Sardinian Collaborative Study Group of On-Line Hemofiltration. *Blood Purif* 15:169, 1997
24) Altieri P, Sorba G, Bolasco P, et al. Predilution haemofiltration: the Second Sardinian Multicentre Study: comparisons between haemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in a long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 16:1207, 2001
25) Beerenhout CH, Luik AJ, Jeuken-Mertens SG, et al. Pre-dilution on-line haemofiltration vs low-flux haemodialysis: a randomized prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 20:1155, 2005
26) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 69:2087, 2006
27) Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, et al. Haemodiafiltration, haemofiltration and haemodialysis for end-stage kidney disease. Cochrane Database Syst Rev :CD006258, 2006
28) Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 18 Suppl 7:vii50, 2003

29) Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, et al. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: The Dutch convective transport study. *Semin Dial* 18:47, 2005
30) Chan CT, Floras JS, Miller JA, et al. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 61:2235, 2002
31) Mohr PE, Neumann PJ, Franco SJ, et al. The case for daily dialysis: its impact on costs and quality of life. *Am J Kidney Dis* 37:777, 2001
32) McPhatter LL, Lockridge RSJ, Albert J, et al. Nightly home hemodialysis: improvement in nutrition and quality of life. *Adv Ren Replace Ther* 6:358, 1999
33) Pierratos A. Daily nocturnal home hemodialysis. *Kidney Int* 65:1975, 2004
34) Eknoyan G, Levey AS, Beck GJ, et al. The hemodialysis (HEMO) study: rationale for selection of interventions. *Semin Dial* 9:24, 1996
35) Depner T, Daugirdas J, Greene T, et al: Dialysis dose and the effect of gender and body size on outcome in the HEMO Study. *Kidney Int* 65:1386-1394, 2004
36) Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ: High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43:1014-1023, 2004
37) Spalding EM, Chandna SM, Davenport A, Farrington K. Kt/V underestimates the hemodialysis dose in women and small men. *Kidney Int* 74:348-355, 2008
38) Sarkar SR, Kuhlmann MK, Kotanko P, Zhu F, Heymsfield SB, Wang J, et al: Metabolic consequences of body size and body composition in hemodialysis patients. *Kidney Int* 70:1832-1839, 2006
39) Hemodialysis adequacy 2006. *Am J Kidney Dis* 48:S1, 2006