

Böbrek için Su

Water for Kidney

ÖZ

Son dönem böbrek yetmezliği dünya çapında önemli sağlık problemlerinden biridir. Böbreklerin son dönem hastalığa ilerlemesinde hipertansiyon, diyabetes mellitus, glomerulonefrit varlığı gibi birçok risk faktörü bulunmaktadır. Böbrek hastalıklarının ilerlemesinin yavaşlatılması için birçok nutrisyonel ve medikal tedavi önerilmektedir. Yeterli miktarlarda su tüketiminin birçok çalışmada gösterilen kolorektal kanserden kalp damar hastalıklarına kadar geniş bir yelpazede koruyucu ve tedavi edici etkinliği söz konusudur. Derlemede tüketilmesi önerilen miktarlarda su tüketilmesinin böbrekler ve böbrek hastalıklarına olan koruyucu ve tedavi edici etkilerini özetlemeyi amaçlamaktayız.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Böbrek, Su, Böbrek hastalıkları

ABSTRACT

End stage kidney disease is an important health issue worldwide. Some risk factors such as hypertension, diabetes mellitus and the presence of glomerulonephritis can lead to progression towards end stage disease. There are many nutritional and medical therapies suggested to slow down the disease progression. Adequate water intake can decrease the risk of developing a spectrum of disorders from colorectal cancer to cardiovascular diseases with its protective effect shown by several studies. In this review, we aimed to discuss the data published about the protective and therapeutic effects of adequate water intake on the kidney and kidney diseases.

KEY WORDS: Kidney, Water, Kidney diseases

GİRİŞ

Su içilmesi; uygun hidrasyonun kalorisiz sağlanmasına yardımcı olur. Eski zamanlardan beri su hayatın vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Suyun tedavi edici etkisi ilk defa Çinli bilim adamı Shizhen-Li tarafından 'en iyi tedavi yöntemi' olarak iddia edilmişken, modern hayatta suyun kanıtlanmış tedavi edici etkisi 1930'larda böbrek taşları üzerinde gösterilmiştir (1). Günde en az sekiz bardak su içilmesi son zamanların güncel önerisi olmuştur (1,2). Birçok böbrek dışı hastalıkta örnek olarak mesane kanseri, kolorektal kanser ve koroner arter hastalıklarında suyun koruyucu etkileri gösterilmiştir (3-5). Alves ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada ise su tüketiminin sesin titreşimini, fonasyonunu artırdığı gösterilmiştir (6).

Son dönem böbrek yetmezliği son yılların önemli sağlık problemlerinden biridir. Son dönem böbrek yetmezliğinin risk faktörleri arasında bireyde hipertansiyon veya diyabetes mellitus varlığı, taş hastalığı öyküsü, tekrarlayan piyelonefrit atakları, glomerulonefrit varlığı veya kalıtsal böbrek hastalıkları mevcuttur. Bu hastalıklardan bazıları doğru ve zamanında tedavi edilmesi halinde son dönem böbrek hastalığına neden olmadan kontrol altında tutulabilir. Medikal ve nutrisyonel tedavi önerileri olduğu gibi bu hastalıkların bir kısmında suyun tedavi edici etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (1,2). Özellikle böbrekte taş hastalığı, ve otozomal dominant polistik böbrek hastalığı (ADPKH) gibi böbrek hastalıklarında suyun tedavi

Yelda DELİGÖZ BİLDACI
Rümeza KAZANCIOĞLU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi : 19.12.2017

Kabul Tarihi : 05.02.2018

Yazışma Adresi:

Yelda DELİGÖZ BİLDACI

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Tel : +90 533 636 46 33

E-posta : yeldadeligoz@gmail.com

edici ve hastalıkların ilerlemesini önleyici etkisi olduğu iddia edilmektedir (7-9). Ayrıca böbrek hastalığı geliştikten sonra da suyun son dönem böbrek yetmezliğini önleyici etkisi üzerine çalışmalar mevcuttur (10).

Bu derlemede değişik miktarlarda su içmenin tedavi edici özelliği ile ilgili çalışmalar tartışılmaktadır.

Su Metabolizması

İnsan vücudunun %50-70'i sudan oluşmaktadır (11). Total vücut suyunun %65'i intraselüler, %35'i ekstraselüler kompartmandadır. Ekstraselüler kompartman hücrelerarası alan ve plazma olarak ayrılmaktadır. Ortalama 70 kilo ağırlığında bir erkekte 42 litre su mevcut iken, bunun 28 litresi intraselüler alanda, 3,2 litresi plazma ve 10,8 litresi hücreler arası sıvıda bulunmaktadır (12). Vücudun su dengesini aldığı sıvı ve solüt miktarına ve aynı zamanlı değişken miktarlarda böbrek dışı organlardan (cilt, gastrointestinal sistem ve akciğerler gibi) kayıp miktarına göre su atılımını artırıp azaltarak dengelemektedir (13). Ciltten kaybedilen miktar kişinin fiziksel aktivitesine ve ortam sıcaklığına bağlı iken akciğerlerden kaybedilen sıvı miktarı havanın sıcaklığına ve nemine göre değişmektedir (14). Kişiden kişiye ihtiyaç duyulan su miktarı ve vücuttaki dağılımı değişse de, vücut su dengesi böbreğin önemli rol oynadığı sıkı bir denetim mekanizması ile dengelenmektedir (15). Böbrek genel olarak vücut su dengesini ozmolariteyi 285-295 mOsm/kg arasında tutacak şekilde su tutucu mekanizmaları devreye sokmaktadır (16). Plazma ozmolaritesi arttığında, lamina terminalisteki organum vasculorumdaki nöronlardaki geçici vanilloid reseptör (TRPV) aktive olur. Bu reseptör aktivasyonu hipotalamustan vazopressin (AVP) salgılamasına neden olur (17). AVP, toplayıcı kanallardan su emilimini artırır, suyun atılımını azaltarak idrar volümünü azaltır (16).

Taş Hastalığı ve Su

Böbrekte taş hastalığı, Kuzey Amerika'da prevalansı %7-13, Avrupa'da %5-9, Asya'da %1-5 arasında değişen tüm dünyada yaygın bir hastalıktır (18). Suyun tedavi edici etkisinin kanıtlandığı ilk hastalık olma özelliğini taşımaktadır. 'National Health Professionals' ile yapılan bir çalışmada idrar volümü en yüksek olan (2,5 lt/gün) erkeklerin, idrar volümü düşük (1,2 lt/gün) erkeklere göre taş gelişim relatif riskinin 8 yıl için 0,58 (%95 güven aralığı 0,42-0,79) 14 yıl için ise 0,71 (%95 güven aralığı 0,59-0,85) azalttığı gösterilmiştir (8). Benzer şekilde hemşireler ile yapılan çalışmalarda da kadınlarda su alımının taş hastalığını önleyici etkisi gösterilmiştir (19). 1960 lı yıllarda tropikal iklimde yaşayanlarda veya suya erişimin kısıtlı olduğu bölgelerde taş hastalığının daha fazla olduğunu gösteren yayınlar çıkmıştır (7,20). Borghi ve ark.nın (21) 1996 yılında yaptıkları bir çalışma yüksek volümlü su tüketenlerde normal su tüketen bireylere göre taş gelişim riskinin %50 azalmış olduğunu göstermiştir.

McCauley ve ark. (22) taş hastalarının su alımının az olmasının nedenlerini araştırmıştır. İlk olarak hastaların su alımının

taş hastalığı üzerindeki olumlu etkilerinin bilinmiyor olması ve su içmenin akla gelmemesi olarak belirtilmiştir. İkinci olarak susama hissinin az olması ve hastaların suyun tadını sevmiyor olması gösterilmiştir. Üçüncü neden olarak ise hastaların su içimini artırabildiği ancak işyerindeki sosyal nedenlerle (tualete çıkma gerekliliği yüzünden) bilinçli olarak su alımını azalttığı iddia edilmektedir (22). Bir başka çalışmada ise fazla miktarda su alımının (2 lt/gün) taş hastalığının tekrarlama ihtimalini engellediği ve ekonomik yarar sağladığı gösterilmiştir (23).

Yapılan retrospektif analizler göstermiştir ki taş gelişmeyen bireylerin taş gelişen bireylere göre sıvı alımı ortalama 500 ml daha fazladır (24,25). Hastalara sıvı alımı önerildikten sonra da çok az bir kısmı önerilen miktarda sıvı tüketebilmektedir. Bu alanda yapılmış olan bir anket çalışmasında; hastaların %11'i önerilen sıvı miktarının altında sıvı tüketmiş, %35'i günlük sıvı alımında 2 lt'yi geçememiş, ancak %30 hasta ise çalışma saatlerinin dışında önerilen miktarda sıvı tükettikleri gösterilmiştir (26).

Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner sistem enfeksiyonu çoğunlukla genitoüriner sistemden kontaminasyon sonucu oluşur (27). Her iki cinsiyette de görülmele beraber kadınlarda erkeklerden 50 kat daha siktir. Kadınlarda %50-60'ı hayatının bir döneminde üriner sistem enfeksiyonu mutlaka geçirirler (28). Bakteriler sayısal olarak arttığında, üriner sistem epitelindeki antibakteriyel peptidlere hasar vermeye başlar ve bütünlüğünü bozar. Epitel hücreleri tarafından bakteri fagosite edilir. Belli miktarda bakteri fagosite edildikten sonra hücre hasar görür ve enfeksiyon ortaya çıkar (27). Su alımı ile üriner enfeksiyon arasındaki ilişki önemlidir. Artmış idrar miktarı ile beraber bakteriyel yoğunluk ve virulans faktörlerin yoğunluğu azalır (29). Her işeme sırasında idrar yolu yıkanır. Ayrıca işeme sıklığı arttıkça mesane büzülür ve böylece bakterilerin tutunacağı yüzey alanı azalmış olur (30). 791 kadın öğretmen üzerine yapılmış olan bir çalışmada su alımını kısıtlayan ve gün içinde bir kez işeyen öğretmenlerde, su alımını kısıtlamayan ve sık işeyenlere göre üriner sistem enfeksiyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (31). Bu alandaki çalışmalar düşük kaliteli gözlemsel çalışmalar olması nedeniyle üriner sistem enfeksiyonu primer veya sekonder korumada günlük sıvı alımı ile ilgili olarak direkt öneride bulunulamamaktadır (30). Hedefe yönelik öneriler için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik Böbrek Hastalığı

Böbrek hastalığı olanlara su tüketiminin önerilmesi genel bir yaklaşımdır (32). Eski çalışmalar idrar miktarındaki 1-2 ml/dakikalık artış ile üre klerensinin arttığını ve kan üre düzeylerinin çok su içenlerde daha düşük olduğunu göstermiştir (33,34).

Arginin vazopresin (AVP) renal plazma akımını ve glomerüler filtrasyonu artırıcı bir hormondur. Su tüketimi sonrası AVP hormonu baskılanır (35,36). Bu baskılanma sonucunda kan basıncı düşer, proteinüri ve glomerüloskleroz deneysel KBH

modellerinde azalır (37). Su tüketmeyenlerde renal hasarın AVP aracılığı ile geliştiği hipotezi mevcuttur. Bu hipotezi destekleyen bir çalışmada ratlarda böbrek ablasyonu sonrası su tüketiminin renal tübülointertisyel hasarı azalttığı gösterilmiştir (38). Su tüketiminin renal hasarı önlediği hipotezi her çalışmada doğrulanamamıştır. Hebert ve ark.nın (38,39) 'The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)' çalışması verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle yaptıkları bir araştırmada; idrar volümü fazla olan bireylerde glomerüler filtrasyon hızında azalmanın benzer oranda hızlı olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışma dikkatlice incelendiğinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, diüretik, kalsiyum kanal blokörü ve betablokör kullanımına göre veriler yeniden düzenlendiğinde bu ilişki kurulamamaktadır (39). Bu çalışmadan sonra pek çok gözlemsel çalışma yapılarak suyun KBH üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmalardan bir tanesi Avustralya toplum çalışması olup, Strippoli ve ark.nın yapmış olduğu bu çalışmada >2,5 lt/gün ve >3,2 lt/gün su alan bireylerde GFR'ın sırasıyla %30 ve %50 oranında daha az azalma gösterdiği gözlenmiştir (40). Aynı grupta yapılan bir diğer incelemede ise su alımı ve GFR arasında kurulan bu ilişki su dışı sıvı alımı (içecekler veya gıda alım) ile kurulamamıştır (41). Amerika'dan yapılan benzer toplum bazlı bir çalışmada ise içme suyu alımı fazla olan grupta, KBH progresyonunun daha yavaş olduğu gösterilmiştir (42). Geniş bir kohortta ise az su alan grupta idrar ozmolaritesinin daha yüksek olduğu ve yüksek idrar ozmolaritesinin uzun dönemde artmış böbrek hastalığı riski ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir (43). Ayrıca 2148 olguyu inceleyen altı yıllık prospektif bir çalışmada ise yüksek idrar volümü olan bireylerde GFR azalmasının daha yavaş olduğu gösterilmiştir (44).

Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı (ADPKBH)

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, böbrekte progresif kist büyümesine neden olan ve sonuçta kronik böbrek yetmezliği gelişen kalıtsal bir böbrek hastalığıdır. Olguların %5-10'unda son dönem böbrek yetmezliği gelişir. Tanımlanmış olan genlerden PKD1 sıklığı olguların %85'inde olup, polisistin 1 ve integral membran proteini kodlar (45). PKD2 ise polisistin-2 proteinini ve kalsiyum iyon kanalı reseptörünü kodlar (46). Yüksek miktarda su alımı APKHD'de kistlerin büyümesini önlediği bilinmektedir (9). Fazla su alımıyla endojen AVP düzeyi baskılanmakta ve kist hücrelerinde 3'5'-adenozin monofosfat (cAMP) salınımı baskılanmaktadır (9). Invivo ve invitro yapılmış olan pek çok çalışmada cAMP'nin transeptilyal sıvı sekresyonunda rol aldığı kist formasyonu ve büyümesinde rolü olduğu gösterilmiştir (47,48). AVP, cAMP üretimini artırarak kist büyümesine neden olur (49). AVP-V2 reseptör inhibitörü verilen fareler ve sıçanlarda, renal kist boyutunun büyümesinin yavaşladığı ve renal fonksiyonlardaki azalmanın daha az olduğu gözlenmiştir (50-52).

Tolvaptan, AVP-V2 reseptör inhibitörü olarak AVP fonksiyonunu engelleyerek hücre proliferasyonunu ve epitelyal

hücreler tarafından anyona bağlı sıvı sekresyonunu bloke eder (53). Tolvaptan etkisinin incelendiği çalışmalar küçük gruplarla yapılmış olsa da bu alandaki en büyük çalışma olan TEMPO 3:4 2012'de yayınlanmıştır. Bu çift kör plasebo kontrollü çalışmada 1445 APKBH randomize edilmiş ve Tolvaptan alan grupta böbrek boyutlarının almayan gruba göre daha az büyüdüğü ortaya çıkmıştır. Tolvaptan alan grupta üç yılın sonunda %2,8 hacim artışı saptanmışken, diğer grupta %5,5 hacim artışı saptanmıştır. Bu fiziksel boyut farkının yanı sıra fonksiyonel olarak da Tolvaptan alan grupta eGFR'daki azalmanın daha yavaş olduğu saptanmıştır (54). Tempo 3:4'ün 2016'da yayınlanan post hoc analizinde, KBH evre 1, 2 ve 3'te Tolvaptanın böbrek hacminin büyümesi üzerine negatif etkisi gösterilmiştir. Ayrıca KBH evre 2 ve 3 böbrek fonksiyon testini iyileştirme etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (55).

Nagao ve ark.nın (56) sıçanlar üzerine yapmış olduğu bir çalışmada ise idrar ozmolaritesinin non-farmakolojik olarak sadece su alımı ile plazma ozmolaritesinin altına indirildiği otozomal resesif PKBH olan sıçanlarda böbrek hacminin daha küçük olduğu, renal kist boyutunun da daha küçük ve kan üre azotunun da daha düşük olduğunu göstermiştir.

Yapılmış olan bir diğer çalışmada ise idrar ozmolaritesi 285mosm/kg H₂O olması halinde plazma AVP düzeylerinin çok düşük değerlere indiği, dolayısıyla günlük kadında 800 mosm erkekte 1100 mosm atılımı sağlayacak gereken idrar miktarı ise kadın için 2,8 lt/gün, erkekte ise 3,5 lt/gün olarak saptanmıştır (57). Bu noktada uygun iklim koşullarında alınması önerilen sıvı miktarı kadın için 3 lt ve erkek için 4 lt olabilir (1).

Plazma Kopeptin Düzeyi ve Diyabetes Mellitus

Kopeptin, AVP ile beraber sekrete edilen, AVP'ye göre plazmada daha stabil kalan ve plazma AVP ile klinik korelasyon gösteren bir biyobelirteçtir (57,58). Hollanda'da yapılmış olan 7593 katılımcının olduğu bir çalışmada mikroalbuminüri olan grupta plazma kopeptid seviyesi anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (59). Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusta, kobaylarda plazma AVP düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Kısa dönemde bu yükseklik glukoz tarafından vücuttan su kaybını azaltması bakımından faydalı olabilir (60). Ancak uzun dönemde uzun süreli AVP uyarısı renal hasara neden olmaktadır (61).

TARTIŞMA

AVP susamayı ve suyun vücutta tutulmasına neden olan antiüretik hormondur (36,62). Suyun vücuttaki regülasyonunun yanısıra neden olduğu vazokonstriksiyon renal hemodinami, kan basıncı ve ventrikül fonksiyonu üzerine negatif etki yaratmaktadır (10,62). Su alımının artırılması ile AVP salınımı baskılanmasıyla beraber böbrek üzerine negatif etkilerinin de az olacağı hipotezi bu alanda yapılan çoğu çalışmanın temelini oluşturmaktadır. Ayrıca suyun fazla alımı ile beraber böbreğin primer görevi olan sodyum, üre ve diğer ozmollerin klerensinin arttığı gösterilmiştir (33,63). Böbrekler suda ekonomi yapar kan ozmolaritesini koruyabilmek için konsantride idrar çıkarması

halinde metabolik bir yük altında kalırlar (64). Kronik böbrek hastalığı olmayan 2148 katılımcı ile yapılan randomize-kontrollü bir çalışmada böbrek fonksiyonlarında azalma fazla idrar volümü olan bireylerde idrar volümü az olan bireylere göre daha yavaş olduğu saptanmıştır (43). Ancak glomerüler filtrasyon hızı bilinmeyen bireylere fazla su tüketimini önermek her zaman doğru bir yaklaşım olmayabilir. Fazla su alımının da hiponatremiye neden olabileceği; kronik böbrek hastalığının ileri evrelerinde ve konjestif kalp yetmezliğine sahip olgularda hipervolemiye yol açabileceği unutulmamalıdır (65,66). Bu tür olgularda sıvı alımında kısıtlamaya gidilmesi öncelikli tedavi yaklaşımı olmaktadır.

Suyun fizyolojik öneminin biliniyor olmasına rağmen su alımı ve atılımı ile bilgiler kişisel kayıtlara bağlı olduğu için bu konuda çok az şey bilinmektedir. Bu alanda yapılmış olan çalışmaların önemli kısmı gözlemsel çalışmadır. Ancak yazıda bahsedilen hastalıklar ve su alımı arasındaki ilişki; hastalıkların morbidite, mortalite ve tedavi maliyetleri göz önüne alındığında değerlendirmeye değerdir. Su ucuz bir koruma ve tedavi yöntemi olmakla beraber fazlasının da zararlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wang CJ, Grantham JJ, Wetmore JB: The medicinal use of water in renal disease. *Kidney Int* 2013;84:45-53
2. National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements. Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI) for Water and Electrolytes. 2012. Erişim: https://ods.od.nih.gov/Health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx
3. Jones PA, Ross RK: Prevention of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1424-1426
4. Lubin F, Rozen P, Arieli B, Farbstein M, Knaani Y, Bat L, Farbstein H: Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:79-85
5. Chan J, Knutsen SF, Blix GG, Lee JW, Fraser GE: Water, other fluids, and fatal coronary heart disease: The Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 2002;155:827-833
6. Alves M, Krüger E, Pillay B, van Lierde K, van der Linde J: The Effect of Hydration on Voice Quality in Adults: A Systematic Review. *J Voice* 2017. pii: S0892-1997(17)30389-2
7. Frank M, De Vries A, Atsmon A, Lazebnik J, Kochwa S: Epidemiological investigation of urolithiasis in Israel. *J Urol* 1959;81:497-505
8. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in men: New insights after 14 years of follow-up. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3225-3232
9. Torres VE, Bankir L, Grantham JJ: A case for water in the treatment of polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1140-1150
10. Cirillo M: Determinants of kidney dysfunction: Is vasopressin a new player in the arena? *Kidney Int* 2010;77:5-6
11. Altman P: Blood and other body fluids. Washington DC: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1961
12. Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of Body Fluids*. Philadelphia: WB Saunders, 1975
13. Raman A, Schoeller DA, Subar AF, Troiano RP, Schatzkin A, Harris T, Bauer D, Bingham SA, Everhart JE, Newman AB, Tylavsky FA: Water turnover in 458 American adults 40-79 yr of age. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F394-401
14. Chevront SN, Montain SJ, Goodman DA, Blanchard L, Sawka MN: Evaluation of the limits to accurate sweat loss prediction during prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol* 2007;101:215-224
15. Deen PM, Verdijk MA, Knoers NV, Wieringa B, Monnens LA, van Os CH, van Oost BA: Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* 1994;264:92-95
16. Popkin BM, D'Anci KE, Rosenberg IH: Water, hydration, and health. *Nutr Rev* 2010;68:439-458
17. Verbalis JG: How does the brain sense osmolality? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3056-3059
18. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y: Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol* 2017;35:1301-1320
19. Curhan GC, Willett WC, Knight EL, Stampfer MJ: Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2004;164:885-891
20. Blacklock NJ: The pattern of urolithiasis in the Royal Navy. *J R Nav Med Serv* 1965;51:99-111
21. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A: Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: A 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996;155:839-843
22. McCauley LR, Dyer AJ, Stern K, Hicks T, Nguyen MM: Factors influencing fluid intake behavior among kidney stone formers. *J Urol* 2012;187:1282-1286
23. Lotan Y, Buendia Jiménez I, Lenoir-Wijnkoop I, Daudon M, Molinier L, Tack I, Nuijten MJ: Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: Major impact of compliance on cost-effectiveness. *J Urol* 2013;189:935-939
24. Hosking DH, Erickson SB, Van den Berg CJ, Wilson DM, Smith LH: The stone clinic effect in patients with idiopathic calcium urolithiasis. *J Urol* 1983;130:1115-1158
25. Daudon M, Hennequin C, Boujelben G, Lacour B, Jungers P: Serial crystalluria determination and the risk of recurrence in calcium stone formers. *Kidney Int* 2005;67:1934-1943
26. Fuss M, Simon J, Fontinoy N, Coussaert E: High fluid-low calcium intake: Not all renal stone formers adhere to this simple treatment. *Eur Urol* 1979;5:97-99
27. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ: Bad bugs and beleaguered bladders: Interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defenses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8829-8835
28. Rahn DD: Urinary tract infections: Contemporary management. *Urol Nurs* 2008;28:333-341; quiz 342

29. Beetz R: Mild dehydration: A risk factor of urinary tract infection? *Eur J Clin Nutr* 2003;57:S52-58
30. Lotan Y, Daudon M, Bruyère F, Talaska G, Strippoli G, Johnson RJ, Tack I: Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: A brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:S1-10
31. Nygaard I, Linder M: Thirst at work--an occupational hazard? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8:340-343
32. Stefanski A, Ritz E, Amann K: Factors affecting progression of renal failure—experimental data. In: Kopple JD, Massry SG (eds), *Nutritional Management of Renal Disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997; 277-316
33. Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluids* (3rd ed). Illinois:Medical Publisher, 1974
34. Anastasio P, Cirillo M, Spitali L, Frangiosa A, Pollastro RM, De Santo NG: Level of hydration and renal function in healthy humans. *Kidney Int* 2001;60:748-756
35. Zimmerhackl B, Robertson CR, Jamison RL: Effect of arginine vasopressin on renal medullary blood flow. A videomicroscopic study in the rat. *J Clin Invest* 1985;76:770-778
36. Edwards RM, Trizna W, Kinter LB: Renal microvascular effects of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 1989;256:F274-278
37. Perico N, Zoja C, Corna D, Rottoli D, Gaspari F, Haskell L, Remuzzi G: V1/V2 Vasopressin receptor antagonism potentiates the renoprotection of renin-angiotensin system inhibition in rats with renal mass reduction. *Kidney Int* 2009;76:960-967
38. Bouby N, Bachmann S, Bichet D, Bankir L: Effect of water intake on the progression of chronic renal failure in the 5/6 nephrectomized rat. *Am J Physiol* 1990;258:F973-979
39. Hebert LA, Greene T, Levey A, Falkenhain ME, Klahr S: High urine volume and low urine osmolality are risk factors for faster progression of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:962-971
40. Strippoli GF, Craig JC, Rochtchina E, Flood VM, Wang JJ, Mitchell P: Fluid and nutrient intake and risk of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2011;16:326-334
41. Palmer SC, Wong G, Iff S, Yang J, Jayaswal V, Craig JC, Rochtchina E, Mitchell P, Wang JJ, Strippoli GF: Fluid intake and all-cause mortality, cardiovascular mortality and kidney function: A population-based longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1377-1384
42. Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, Buendia-Jimenez I, Dohein O, Huang SH, Clark WF: Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: A cross-sectional analysis of NHANES data. *Am J Nephrol* 2013;37:434-442
43. Kuwabara M, Hisatome I, Roncal-Jimenez CA, Niwa K, Andres-Hernando A, Jensen T, Bjornstad P, Milagres T, Cicerchi C, Song Z, Garcia G, Sánchez-Lozada LG, Ohno M, Lanasa MA, Johnson RJ: Increased Serum Sodium and Serum Osmolarity Are Independent Risk Factors for Developing Chronic Kidney Disease; 5 Year Cohort Study. *PLoS One* 2017;12:e0169137
44. Clark WF, Sontrop JM, Macnab JJ, Suri RS, Moist L, Salvadori M, Garg AX: Urine volume and change in estimated GFR in a community-based cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2634-2641
45. Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, San Millán JL, Gamble V, Harris PC: The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nat Genet* 1995;10:151-160
46. González-Perrett S, Kim K, Ibarra C, Damiano AE, Zotta E, Batelli M, Harris PC, Reisin IL, Arnaout MA, Cantiello HF: Polycystin-2, the protein mutated in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), is a Ca²⁺-permeable nonselective cation channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1182-1187
47. Mangoo-Karim R, Uchic M, Lechene C, Grantham JJ: Renal epithelial cyst formation and enlargement in vitro: Dependence on cAMP. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6007-6011
48. Hanaoka K, Guggino WB: cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1179-1187
49. Belibi FA, Reif G, Wallace DP, Yamaguchi T, Olsen L, Li H, Helmkamp GM Jr, Grantham JJ: Cyclic AMP promotes growth and secretion in human polycystic kidney epithelial cells. *Kidney Int* 2004;66:964-973
50. Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, Torres VE: Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med* 2003;9:1323-1326
51. Wang X, Gattone V 2nd, Harris PC, Torres VE: Effectiveness of vasopressin V2 receptor antagonists OPC-31260 and OPC-41061 on polycystic kidney disease development in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:846-851
52. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH 2nd: Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Med* 2004;10:363-364
53. Reif GA, Yamaguchi T, Nivens E, Fujiki H, Pinto CS, Wallace DP: Tolvaptan inhibits ERK-dependent cell proliferation, Cl⁻ secretion, and in vitro cyst growth of human ADPKD cells stimulated by vasopressin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F1005-1013
54. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators: Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418
55. Torres VE, Higashihara E, Devuyst O, Chapman AB, Gansevoort RT, Grantham JJ, Perrone RD, Ouyang J, Blais JD, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators: Effect of Tolvaptan in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease by CKD Stage: Results from the TEMPO 3:4 Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:803-811
56. Nagao S, Nishii K, Katsuyama M, Kurahashi H, Marunouchi T, Takahashi H, Wallace DP: Increased water intake decreases progression of polycystic kidney disease in the PCK rat. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2220-2227
57. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J: Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1046-1052
58. Roussel R, Fezeu L, Marre M, Velho G, Fumeron F, Jungers P, Lantieri O, Balkau B, Bouby N, Bankir L, Bichet DG: Comparison between copeptin and vasopressin in a population from the community and in people with chronic kidney disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4656-4663

59. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N, de Jong PE, Struck J, Gansevoort RT: Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int* 2010;77:29-36
60. Bankir L, Bardoux P, Ahloulay M: Vasopressin and diabetes mellitus. *Nephron* 2001;87:8-18
61. Bankir L, Bouby N, Ritz E: Vasopressin: A novel target for the prevention and retardation of kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2013;9:223-239
62. Torres VE: Vasopressin in chronic kidney disease: An elephant in the room? *Kidney Int* 2009;76:925-928
63. Negoianu D, Goldfarb S: Just add water. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1041-1043
64. Bankir L, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM. Vasopressin-dependent kidney hypertrophy: Role of urinary concentration in protein-induced hypertrophy and in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:661-665
65. Garigan TP, Ristedt DE: Death from hyponatremia as a result of acute water intoxication in an Army basic trainee. *Mil Med* 1999;164:234-238
66. Losonczy LI, Lovallo E, Schnorr CD, Mantuani D: Drinking to near death--acute water intoxication leading to neurogenic stunned myocardium. *Am J Emerg Med* 2016;34:119.e3-4