

Vann – for livet

Sammendrag

Bakgrunn. Vann er et nødvendig næringsstoff med spesielle kjemiske egenskaper som gjør det egnet til reaksjon med, og oppløsning av, andre stoffer. Det er nå en tendens til noe høyere inntak av vann i befolkningen enn tidligere, men det vitenskapelige grunnlaget for behovet for dette er ikke særlig belyst.

Materiale og metode. Vi søkte i litteraturlagene PubMed og Ovid, og presenterer data som omhandler regulering av vannutskilling og vanninntak hos voksne.

Resultater og fortolkning. Vannutskillingen reguleres gjennom urinproduksjonen. Det er kun ved avvik fra hvilesituasjonen at avføring eller svetteproduksjon har en merkbar innflytelse på vannbalansen. Antidiuretisk hormon står i en særstilling som regulator av vannutskillingen. Vanninntaket reguleres gjennom tørstemekanismen. Tørsten er ikke særlig godt karakterisert. Et fåtall rapporter antyder en forebyggende effekt av vann på visse kreftformer og på hjerte- og karsykdommer. Både dehydrering og overhydrering kan i uttalte tilfeller være svært alvorlig, og særlig eldre er utsatt pga. manglende konsentreringsevne og mulig svekket tørstefølelse. Det finnes ikke entydig dokumentasjon på at et økt vanninntak har helsemessige gevinster.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Interessekonflikter: Ingen

> Se også side 3351

Per Ole Iversen

p.o.iversen@basalmed.uio.no
 Institutt for ernæringsforskning
 Universitetet i Oslo
 0316 Oslo

Gunnar Nicolaysen

Fysiologisk institutt
 Universitetet i Oslo
 0317 Oslo

Vann er et essensielt næringsstoff. En adekvat vanntilførsel er en forutsetning for alt liv og for opprettholdelse av normale kroppsfunksjoner. Enhver aktivitet, enten hvile, som ved søvn, eller utmattende fysisk aktivitet, som et maratonløp, fordrer en velregulert vannbalanse. I tråd med dette vil overhydrering eller mangel på vann umiddelbart utløse en rekke forsvarsmekanismer for at kroppen skal kunne opprettholde viktige cellulære funksjoner.

Vi omtaler i denne artikkelen regulering av vannutskilling og vanninntak hos voksne. Reguleringen av organismens salthusholdning beskrives ikke. Hvordan sykdom påvirker vannbalansen samt patologiske tilstander forårsaket av elektrolyttforstyrrelser eller forurenset vann, omtales heller ikke.

Vannets kjemiske egenskaper

Vannets sentrale rolle for alt liv er betinget av vannmolekylets struktur og kjemiske egenskaper. Molekylet har form som et litt skjevt tetraeder. Oksygenatomet og de to hydrogenatomene utgjør hjørnene, mens kovalente bindinger mellom oksygen og hydrogen utgjør sidekantene. Det ene oksygenatomet er omgitt av elektroner som medfører en negativt ladet side av vannmolekylet, mens kjernen til de to hydrogenatomene fører til en relativt positiv ladning på den andre siden. Denne bipolare konfigurasjonen av vannmolekylet medfører at de to hydrogenkjernene kan danne en relativt svak kjemisk forbindelse med et uparet elektronpar fra et annet kjemisk stoff. Vannmolekylets evne til å danne slike hydrogenbindinger er grunnlaget for at vann dels kan stabilisere makromolekyler som proteiner og kjernesyrer, deriblant DNA, og dels øke den vandige oppløseligheten til en rekke stoffer som aminer, estere, aldehyder og ketoner. I tillegg kan vannmolekylet selv dissosiere til ett proton og ett hydroksidion, noe som gir det helt sentrale reaksjonsmuligheter med andre biomolekyler. Vann er derfor viktig, dels som følge av vannets evne til å reagere med andre molekyler slik at viktige

kjemiske forbindelser kan dannes, dels fordi det fungerer som løsemiddel for en rekke kjemiske stoffer.

Vann i organismen

Fordeling

Ulike celler og vev har forskjellig sammensetning og ulikt innhold av vann. Den mest direkte måten å bestemme det totale vanninnholdet i vevene på er å veie disse før og etter tørking. I den levende organisme kan det totale vanninnholdet bestemmes ved hjelp av fortyningsteknikker, for eksempel ved hjelp av radioaktivt vann. Vann utgjør vanligvis 50–70 % av kroppsvekten hos voksne mennesker. Den store variasjonsbredden skyldes ulikt vanninnhold i vevene – bein 20 %, fett 25 %, skjelettmuskler 80 % og blodplasma 92 % – samt stor variasjon individer imellom når det gjelder kroppssammensetning.

Vi skiller mellom tre ulike «avdelinger» eller faser for vannfordelingen i kroppen: Vann i celler, vann utenfor celler og samtidig utenfor blodbanen og vann i blodet. Vi må skille ut blodet som en egen fase fordi blodvolumet spiller en sentral rolle i organismen. Skal sirkulasjonsapparatet kunne utføre sin oppgave med å sørge for at alle celler får tilført nok oksygen og næringsstoffer samt avgitt nedbrytningsprodukter eller produkter som skal til andre vev (f.eks. hormoner), må blodvolumet holdes på et tilstrekkelig nivå i forhold til åresystemets volum. Fortyningsteknikker med ulike indikatorsubstanser har gitt oss kunnskap om de ulike avdelingenes størrelser. Intracellulært vann (medregnet røde og hvite blodceller) utgjør 30–40 % av kroppsvekten, eller ca. 25 l hos en 70 kilos person med moderat fettmengde. Vann utenfor celler og utenfor blodbanen utgjør ca. 20 % av kroppsvekten, eller 1 l, og plasma-vann utgjør ca. 3 l. Blodvolumet vil hos en slik referanseperson være ca. 5 l.

Vannutskilling

Vi taper eller avgir hele tiden vann fra kroppen. I ulike situasjoner kan fordelingen av tapene mellom de ulike avdelingene variere, uten at vi her skal gå nærmere inn på dette. Vanntapet må erstattes. I vekstfasen av livet må nødvendigvis vannmengden i kroppen øke. Vi avgir vann fra kroppen gjennom fire ulike prosesser:

- Fordampning fra hud og luftveier
- Avføring
- Urin
- Svetteproduksjon

Vann fordampes fra organismen så lenge vandamptrykket på kroppsoverflaten er høyere enn i omgivelsene: Luften vi puster inn har normalt lavere vandamptrykk enn vandamptrykket i våre luftveier, og siden huden ikke er vanntett, vil vann diffundere til hudoverflaten. Hvor mye vann som fordampes i løpet av en viss tid, vil være sterkt avhengig av omgivelsenes tilstand og vår aktivitet. Under vanlige forhold vil ca. 0,9 l vann fordampe fra kroppen (voksen person) per døgn (1). Er vi fysisk aktive, og særlig hvis temperaturen i omgivelsene er lav (da er vanninnholdet i luften vi puster inn svært liten), vil fordampningen fra luftveiene kunne øke betraktelig.

Avføringen inneholder nødvendigvis vann (noen dyrearter har evnen til å redusere vanninnholdet i avføringen til et minimum hvis det er behov for det – legg merke til forskjellen i elgens avføring sommer og vinter). Med et gjennomsnittlig kosthold utgjør vanntapet gjennom avføringen ca. 0,1 l. Selv om det her er stor variasjon målt i prosent, blir dette vanntapet lite hos friske. Ved diaré kan bildet som kjent forandres dramatisk.

Våre nyrer har begrenset evne til å konsentrere løste stoffer, og kan produsere en maksimalt konsentrert urin på ca. 1 200 mosm/l. Urinen inneholder, i tillegg til vann, elektrolytter og nedbrytningsprodukter fra stoffskiftet, som for eksempel urea fra proteinomsetningen. Nyren er jo selve regulatoren for vannutskilling fra organismen. Mengden urin vil derfor kunne variere mye,

helt avhengig av hvor mye vann vi tilfører organismen i forhold til annet «forbruk».

Svette er svettekjertelens produkt. Vi svetter nesten bare hvis organismen ikke klarer å opprettholde temperaturløslansen gjennom andre mekanismer. Svetting gir varmeavgift fra organismen når den fordampes fra kroppsoverflaten. Svetten inneholder noe elektrolytter. Ved stor produksjon over mange timer kan NaCl-tapet gjennom svette bli stort. Svetteproduksjonen kan være fra helt ubetydelig til nesten 4 l i timen hos en voksen person. En slik ekstremt høy produksjon kan bare opprettholdes over kort tid, men det er observert svetteproduksjon på 1,5–2 l i timen over en fem timers periode (2).

Vanntilførsel

Vann tilføres organismen på tre måter:

- Vann som produseres ved nedbrytning av næringsstoffer
- Vann i den maten vi spiser
- Vann vi drikker

Ved omsetning av karbohydrater, proteiner og fett dannes vann, ca. 0,35 l/døgn hos en person på 70 kg med moderat fysisk aktivitet (beregnet ut fra en energiomsetning på 2 500 kcal/døgn). Det finnes få studier der man tar for seg inntak av vann gjennom fast føde. Anslagene ligger på ca. 1 l hos voksne. Vanninnholdet i våre vanligste matvarer varierer til dels betydelig, fra ca. 20–30 % i vanlige oster og bakervarer til over 90 % i grønnsaker, frukt og bær. Vi har heller ikke gode data vedrørende hvor mye vann og andre væsker som drikkes. Fra USA foreligger imidlertid interessante tall: I en stor undersøkelse i 1977–78 blant mer enn 26 000 mennesker i ulike aldersgrupper, fordelt over hele USA, fant man at vanninntaket lå på knapt 1,7 l per døgn, fordelt på 0,7 l vann, 0,4 l kaffe, 0,15 l te, 0,17 l melk, og ca. 0,3 l annet (3). En ny undersøkelse fra 1994–96 viser at inntaket hadde økt til knapt 2,2 l/døgn (1). Økningen er størst for vann og leskedrikker. Dette bekreftes dels av tall fra bryggerinæringen i vårt eget land: Forbruket av emballert vann uten kullsyre ble fordoblet fra ca. 4 l/voksen per år i 1997 til ca. 8 l/voksen per år i 2002 (Jon Eskedal, personlig meddelelse). Til sammenlikning drakk vi i gjennomsnitt ca. 30 l juice, 117 l brus og 155 l kaffe i 2002.

Regulering av vannbalansen

Osmolaritet

Det er bare gjennom vannutskilling og -inntak at organismens vanninnhold reguleres. Det er nyrene alene som har ansvar for regulering av utskillingen. Det er en nokså klar nedre grense for hvor lite urin vi kan produsere og samtidig opprettholde normal kroppssammensetning. Dette skyldes at vi må skille ut en del løste stoffer fra omsetningen i kroppen, særlig urea, og vi må skille ut de elektrolytter som vi tilføres gjennom ma-

Hovedbudskap

- Vann er et sentralt og nødvendig næringsmiddel
- Vannbalansen styres gjennom tørstemekanismen og regulering av vannutskilling gjennom nyrene
- Hos voksne vil et vanninntak på ca. 1 l/døgn sannsynligvis være tilstrekkelig under vanlige forhold med moderat fysisk aktivitet
- Økt vanninntak for å bedre helsen er ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentert

ten (bortsett fra det lille som skilles ut i avføringen og i svetten). Den menneskelige organisme kan konsentrere opp de løste stoffene til en osmolaritet på omtrent 1 200 mosm/l (normal plasmaosmolaritet ca. 280, havvann ca. 1 000 mosm/l). Urea vil utgjøre ca. halvparten av osmolyttene. Under vanlige forhold må vi (70 kilos person) skille ut ca. 600 mosmol løste substanser per døgn, hvilket innebærer at minste urinvolum med opprettholdelse av balanse vil være i underkant av 0,5 l/døgn, såfremt saltinntaket er lavt. I den andre enden av skalaen er toleransen enorm: Vi kan produsere mange liter urin i døgnet hvis vanninntaket (summert for alle typer inntak) er stort, og det uten at det tapes mye annet. Nyrene kan danne urin med ned mot 50 mosmol/l. Det betyr i enkleste form at vi kan skille ut 12 l urin i døgnet uten å skille ut mer enn det vi må av løste stoffer.

Antidiuretisk hormon

Antidiuretisk hormon (ADH), også kalt vasopressin, spiller hovedrollen, men ikke enerollen, i kontroll av vannutskillingen i nyrene. Celler i hjernen («osmoreseptorer») reagerer på ørsmå endringer (i størrelsesorden 1 mosmol/l eller 0,3 %) i osmolariteten i blodplasma, sannsynligvis gjennom strekkfølsomme ionekanaler i membranen, og regulerer frisetting av hormonet fra hypofysens baklapp (4). ADH styrer vannpermeabiliteten i celler i nyrens distale tubuli og samlerør. Dermed kan vann trekkes tilbake til blod fra den ennå uferdige urinen i regulert omfang. Vannpermeabiliteten i cellemembranene varierer, den viktigste årsak til variasjonen er forekomsten av vannkanaler (spesialiserte proteinmolekyler, akvaporiner) i membranen (5). ADH virker ved at en bestemt type akvaporiner settes inn i cellemembranen (den siden av cellen som vender mot væsken i nyretubuli) fra et intracellulært lager. Reguleringsløyfen som ADH inngår i, har svært kort virketid og er meget effektiv: Hvis du drikker 1 l rent vann i løpet av 10–15 min, vil du allerede etter ca. 15 min ha økt urinproduksjonen, og i løpet av omtrent en time vil hele literen være skilt ut, så-



Foto SCANPIX/Knut Fjelstad

fremt du på forhånd var i vannbalanse. Eksperimentet, som mange litt eldre leger selv har vært gjennom i studietiden, viser også at oppsuging av vann fra tarmen går svært fort.

Regulering av inntak

Vanninntaket er underlagt regulering, men vi mennesker tar inn både føde og væske selv om vi egentlig ikke har behov for det der og da. Det er selvfølgelig tørsten som er det biologiske grunnlaget for regulering av vanninntaket. Sannsynligvis er det to hovedmekanismer for utløsning av tørste, ved siden av den tørste man føler ved uttørring i munnhulen. For det første er det overveiende sannsynlig at det i nærheten av de osmoreseptorene i hypothalamus som produserer ADH og styrer utskillingen fra hypofysen, finnes celler som også reagerer på endret osmolaritet og som styrer tørsten («tørstesenteret»). I tillegg påvirkes «tørstesenteret» av endret væskevolum i kroppen, selv ved uendret osmolaritet. Her spiller angiotensin II en rolle som mediator (6).

Hvor mye vann trenger vi egentlig å få tilført per døgn? Det er forhåpentligvis rimelig klart nå at det første og beste svaret er: Det kommer an på! Vi kan komme til målet ved å summere den utskillingen av vann vi må ha: Urin knapt 1 l ved vanlig diett (her har vi tatt godt i), fordampning 0,9 l, vann i avføring 0,1 l – til sammen knapt 2 l. Av dette vil stoffskiftet tilføre 0,3 l ved vanlig aktivitet og vann i selve maten kanskje 1 l. Dermed følger at en person må drikke omtrent 0,7 l. Forutsetningene er at vedkommende praktisk talt ikke svetter, at nyrene fungerer normalt, og at kosten ikke inneholder stoffer som i seg selv påvirker vannutskillingen.

Vannbehovet øker i takt med svetteproduksjonen og kan altså bli temmelig stort, mange liter per døgn ved hardt, langvarig fysisk arbeid. Økt metabolisme gir selvfølgelig økt vannproduksjon, men som vi ser, blir det ikke så store mengder av dette (omtrent 1,2 l ved et energiforbruk på 8 000 kcal/døgn, høyere energiforbruk er svært uvanlig). Vi ser at det beregnede behov for vann (0,7 l) er vesentlig lavere enn det som var gjennomsnittlig vanninntak i form av drikke i USA i 1977–78 – knapt 1,7 l. Valtin (1) samlet gjennom mange år data fra studenters egenforsøk. Basert på urinproduksjon over 24 timer beregnet han at studentene drakk omtrent 1,2 l vann/døgn (alle vannkilder til sammen), altså omtrent midtveis mellom vår beregning for minimumsinntak og gjennomsnittet rapportert i USA i 1977–78. Med hensyn til det siste tallet må vi ta med i betraktning at i det materialet inngikk personer med fysisk arbeid og personer som levde i varme deler av USA.

Vann i ubalanse

Inntørring/dehydrering

Er det totale vanninntaket mindre enn total mengde utskilt vann, inntreer dehydrering eller inntørring. Vår organisme tåler vanligvis

godt en inntørring på ca. 3 %, dvs. et vannunderskudd på ca. 1,5 l hos en voksen person (sannsynligvis reduseres yteevnen noe allerede ved mindre tap). Også her må det tas forbehold, siden det betyr noe i hvilken grad det er et rent vannunderskudd eller om det er tap av både vann og salt. En isoton dehydrering (tap av salt og vann i samme forhold som vi har i ekstracellulærvæsken) vil i første omgang påvirke kretsløpet, idet blodvolumet minker og hjertets minuttvolum kan bli redusert.

Overhydrering/vannforgiftning

Hos friske mennesker vil i de aller fleste tilfeller ADH-mekanismen sørge for at overskudd av vann raskt skilles ut fra organismen. Problemer kan oppstå hvis vi taper både vann og NaCl og ikke passer på å tilføre NaCl i tillegg til vann. Da får vi en tilstand med redusert osmolaritet i ekstracellulærvæsken og som resultat cellevolumøkning – cellulær overhydrering. Dette har lenge vært kjent som «miners cramp».

Er det sunt å få i seg mer vann enn dagsbehovet? Vi observerer i det daglige at svært mange mennesker nå har med seg drikke til nesten enhver tid. I USA er et vanlig utsagn: «Drikk minst åtte glass vann hver dag.» Valtin (1) fant imidlertid ikke noe vitenskapelig belegg for dette utsagnet, som gjelder for friske mennesker i temperert klima og med vanlig fysisk aktivitet. En interessant observasjon er at det er godt belegg for at vanninntaket i USA har steget med ca. 0,5 l/døgn fra 1977–78 til 1994–96 (2,2 l/døgn drukkit vann, sum alle kilder) i perioden hvor det har vært argumentert for økt vanninntak (1).

Spiller det noen rolle i hvilken form vann inntas? Dette spørsmålet må endres til om stoffer som følger med vannet påvirker «virkningen» av det. Det er holdepunkter for at forbruket av sukkerholdige drikkevarer øker i Norge (7). Dette er bekymringsfullt, fordi det i tillegg til karies muligens fører til økt kroppsmasse og fortrenger inntaket av andre viktige næringsstoffer. En fersk undersøkelse av Grandjean og medarbeidere (8) konkluderer med at når det gjelder organismens vannbalanse, så spiller det ingen rolle om vannet inntas som rent vann eller sammen med noe koffein eller sammen med sukker. Koffein synes dermed ikke å være særlig diuretisk hos de fleste.

Fysisk aktivitet

I forbindelse med fysisk aktivitet øker nesten alltid vanntapet fra organismen. Spørsmålet er når dette vanntapet må erstattes. Tidlig på 1900-tallet var det en alminnelig oppfatning at deltakere i maraton ikke burde drikke eller spise underveis. Noen studier i 1940-årene viste klart at dehydrering reduserte yteevnen. Det er i dag holdepunkter for å hevde at den fysiske yteevne reduseres allerede ved et væsketap på 2 % av kroppsvekten, særlig hvis omgivelsestemperaturen er høy. Det er nå en omfattende litteratur om

hvordan væsketapet under fysisk aktivitet bør kompenseres. For det første bør væsketap som overstiger ca. 2 % av kroppsvekten unngås. I de aller fleste tilfeller er det ingen grunn til å erstatte væsketapet under fysisk aktivitet som varer mindre under 30 minutter (9), sannsynligvis heller ikke om varigheten er en time med omtrent 2 % vekt tap (10).

Vann og sykdom

Vann som forebyggende middel

Høyt vanninntak kan kanskje redusere forekomsten av urinblære- og kolorektalkreft (11–14). Det er også rapportert en sammenheng mellom vanninntak og forekomst av fatal koronarsykdom, med avtakende forekomst med økende inntak av rent vann (15). Vi må avvente ytterligere epidemiologiske studier før sikre konklusjoner kan trekkes.

Vann som

sykdomsfremkallende middel

I teorien er det ingen tvil om at stort vanninntak teoretisk kan være skadelig – for mye vann i forhold til salt i kroppen vil påvirke celle- og organfunksjonen negativt. Organismen er normalt svært godt beskyttet mot dette gjennom osmoreseptor- og ADH-mekanismene. Dagens tendens til høyt vannforbruk har ingen sikker vitenskapelig begrunnelse. Det er faktisk referert (16) tre dødsfall blant militært personell hvor vannforgiftning var den sannsynlige dødsårsak (hjerneødem). Disse personene hadde under fysisk aktivitet inntatt mer enn 5 l vann i løpet av få timer.

Fra Sverige er det nylig rapportert flere tilfeller av alvorlig vannforgiftning i forbindelse med fødsel, idet en kvinne og fire nyfødte hadde livstruende vannintoksikasjon (17). Oksytocinutskillingen i forbindelse med fødselen vil forsinke utskillingen av vann. Mennesker under behandling med ADH er selvfølgelig mer utsatt for vannintoksikasjon enn andre, og dødelig utgang er rapportert (18). Det kan også nevnes at stort vanninntak over lengre tid fører til at nyrens evne til å konsentrere urin nedreguleres. Dette skyldes sannsynligvis at akvaporinproduksjonen nedsettes som følge av vedvarende lavt ADH-nivå. En slik person vil være dårlig stilt hvis vanninntaket plutselig reduseres kraftig.

Eldre og vannbalanse

Det er etablert at nyrenes evne til å håndtere vann forringes med alderen, slik at evnen til å lage konsentrert og fortynt urin er redusert (19). Dette vil ikke i seg selv medføre noen fare av betydning så lenge tørste- og osmoreseptormekanismene er intakte. Det er imidlertid holdepunkter for at det er økt sekresjon av ADH ved et gitt osmotisk signal hos eldre, men samtidig mindre følsomhet i nyren (19). Det viktigste er nok om signalene for behov for væskeinntak, dvs. tørsten, endres. Det hevdes at eldre har redusert tørste (20).

Sammenfatning

Vann er et nødvendig næringsmiddel som følge av dets unike fysikalsk-kjemiske egenskaper. Både vanninntak og vannutskilling er regulert. Til tross for siste års økning av vanninntaket, mangler det vitenskapelige grunnlaget for å drikke mer enn ca. 1 l om dagen. Vårt råd er: Lytt til kroppens signaler!

Litteratur

1. Valtin H. «Drink at least eight glasses of water a day.» Really? Is there scientific evidence for «8 X 8»? *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2002; 283: R993-R1004.
2. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 564S-72S.
3. Ershow AG, Cantor KP. Total water and tapwater intake in the United States: population-based estimates of quantities and sources. Bethesda, MD: FASEB, 1989.
4. Oliet SH, Bourgque CW. Mechanosensitive osmosensitivity in supraoptic neurons. *Nature* 1993; 364: 341-3.
5. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y et al. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-16.
6. Skøtt O. Body sodium and volume homeostasis. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2003; 285: R14-R8.
7. Øverby NC, Andersen LF. Ungkost-2000. Landsomfattende kostholdsundersøkelse blant elever i 4.- og 8. klasse i Norge. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet, avdeling for ernæring, 2000.
8. Grandjean AC, Reimers KJ, Bannick KE, Haven MC. The effect of caffeinated, non-caffeinated, caloric and non-caloric beverages on hydration. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 591-600.
9. Maughan RJ. Fluid and electrolyte loss and replacement in exercise. *J Sports Sci* 1991; 9: 117-42.
10. McConell GK, Stephens TJ, Canny BJ. Fluid ingestion does not influence intense 1-h intense performance in a mild climate. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 386-92.
11. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Curhan GC, Willett WC et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340: 1390-7.
12. Lubin F, Rozen P, Arieli B, Farbstein M, Knaani Y, Bat L et al. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 79-85.
13. Shannon J, White E, Shattuck AL, Potter JD. Relationship of food groups and water intake to colon cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 5: 495-502.
14. Tang R, Wang JY, Lo SK, Hsieh LL. Physical activity, water intake and risk of colorectal cancer in Taiwan: a hospital-based case-control study. *Int J Cancer* 1999; 82: 484-9.
15. 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: 827-33.
16. Gardner JW. Death by water intoxication. *Mil Med* 2002; 167: 432-4.
17. Johansson S, Lindow S, Kapadia H, Norman M. Perinatal water intoxication due to excessive oral intake during labour. *Acta Pædiatr* 2002; 91: 811-4.
18. Rizzo V, Albanese A, Stanhope R. Morbidity and mortality associated with vasopressin replacement therapy in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 861-7.
19. Kishore BK, Krane CM, Reif M, Menon AG. Molecular physiology of urinary concentration defect in elderly population. *Int Urol Nephrol* 2002; 33: 235-48.
20. Adeleye O, Faulkner M, Adeola T, Shu Tangyie G. Hyponatremia in the elderly. *J Natl Med Assoc* 2002; 94: 701-5.