

Mariia D. Ivanova¹ , Anatoliy I. Gozhenko² , Tommy Crestanello³, Dmytro D. Ivanov¹ 

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine

³Milan, Italy

Coaching to increase water intake in CKD 1–5: overview and detailed analysis of three clinical trials

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):54-57. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234319

Abstract. Parallel two-group prospective multicentre randomized trial named “HYD45—Hydration in CKD 4–5 stages” that enrolled 62 patients with CKD G4–5 was aimed at evaluating of estimated glomerular filtration rate (eGFR) with coaching to increase water intake (CIWI) with the achievement of minimally higher diuresis by 400 mL in 31 patients compared with the CKD G4–5 group without CIWI. The stated duration was 12 months, and the trial was terminated in 6 months due to a more pronounced eGFR drop in the CIWI group, namely -3.3 ml vs. 2 ml in the group without CIWI. EGFR, renal functional reserve (RFR), albumin-to-creatinine ratio, and patient’s quality of life were additionally analyzed in this trial. Finally, three randomized clinical trials were analyzed in which patients with CKD 1–2, 3, and 4–5 received hydration. The results of studies demonstrate the possible efficacy of CIWI in stage 1–2 CKD in patients with normal or increased renal functional reserve. In stage 3 CKD, CIWI showed no benefits, and in stage CKD 4–5, forced hydration resulted in greater renal function loss. Summarizing these data, the authors concluded that it is probably appropriate for healthy people to consume the amount of fluid that provides physiological diuresis of 1.2 – 1.8 L and urine normal osmolality. CIWI is often excessive, forced excessive hydration may not promote a healthy lifestyle. CIWI becomes forced excess hydration as kidney function decreases. Possibly, the benefits of CIWI are lost in CKD with the progression of renal function reduction. The effect of CIWI for 12 months may be positive for stage 1 CKD and stage 2 CKD with normal functional renal reserve. CIWI is probably impractical for chronic stages 3–5 CKD. In CKD 4–5, RFR is not preserved, which probably explains the negative effect of CIWI. With CKD G1, the CIWI leads to the optimal preservation of the renal function with the increase of GFR per 1 ml/min/ 1.73 m² per year in comparison with the same water intake. In CKD G2, CIWI prevents physiological and pathological loss of renal function, RFR above 50% provides restoration of eGFR in CKD G1–2. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD (ECIWIC) trial demonstrates benefits of CIWI in patients with CKD G1–2 and preserved RFR and may be recommended to delay the CKD worsening.

Keywords: early coaching to increase water intake in CKD; eGFR; renal functional reserve

Background

In observational studies, increased water intake improves kidney function but not in adults with chronic kidney disease (CKD) stage 3 and more and strongly depends on renal functional reserve (RFR) [1–3]. The CKD WIT trial has shown a nonsignificant gradual decline in kidney function after 1 year of coaching to increase water intake (CIWI) [3]. The CIWI (Early Coaching to Increase Water Intake in CKD — ECIWIC trial) benefits in CKD

stage 1–2 (G1, G2) depends on RFR [4]. A recent study has shown that in patients with CKD, the relation between plain water intake and progression to kidney failure appears to be U-shaped; both low and high intake may not be beneficial in CKD [5].

The parallel-group randomized trial **was aimed** to determine the effect of CIWI on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and RFR in adults with CKD stage 3 and CKD stages 4–5.

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Іванов Дмитро Дмитрович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нефрології і нирково-замісної терапії, Національний університет охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

For correspondence: Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: ivanovdd@i.kiev.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

Materials and methods

We analyzed the data of CKD WIT, CKD-REIN [3, 5], and ECIWIC [4] trials for CKD 1–2, adding the data of a randomized clinical parallel-group trial of CKD WIT conducted in patients with CKD G3 and HYD45 conducted in patients with CKD G4–5 during 12 months. All patients at each stage were divided into two groups: 1) coaching to increase water intake, 2) coaching to maintain water intake. The primary outcome was the change in kidney function by eGFR from baseline to 12 months. The secondary outcome was a 1-year change in urine RFR. The subjective assessment of the quality of health (QH) has been estimated. CIWI aimed to achieve the diuresis of 1.7–2 L. Overall outcomes were assessed at 0, 6 and 12 months of the trial. RFR was evaluated using 0.45% sodium chloride oral solution.

Results and discussion

CIWI may help preserve renal function loss and decline of eGFR in CKD G1 and G2 but isn’t beneficial in CKD G3–5 [3–5] (Fig. 1). Of 124 patients randomized (mean age 53.2 years; men 83 (67 %)), no one died; mean change in 24-hour urine vo-

lume was 0.6 L per day in CKD G1 group with CIWI and 0.5 L in G2.

No statistically significant data on eGFR depending on CIWI were obtained (Table 1). However, the trend suggests that CIWI improves eGFR in CKD G1 (from 95 to 96 ml/min/1.73 m²) and preserves eGFR decline in CKD G2 (78–78). Although coaching to maintain the same water intake didn’t preserve physiological and pathological eGFR decreasing in CKD G1–2 (G1 from 96 to 93, G2 from 76 to 73; t = 0.6; p = 0.29; P ≤ 0.05 for all groups).

An individual analysis of the RFR has shown that patients with RFR more than 50 % (G1 – 19 patients (61 %), G2 – 13 patients (42 %)) had reliable preservation of eGFR with its increase of 1.5 ml/min/1.73 m² on CIWI, while patients with low functional renal reserve had a drop of eGFR at 1.1 ml/min/1.73 m² within 12 months. Patients with low normal serum sodium levels have shown worse results on CIWI.

The reduction of albumin-to-creatinine ratio does not depend on the eGFR but strongly correlates with RFR (CC 0.81). Patient-reported overall QH has been insignificantly higher in CIWI groups.

The randomized clinical parallel-group trial CKD WIT for CKD stage 3 analyzed 631 patients. Our randomized

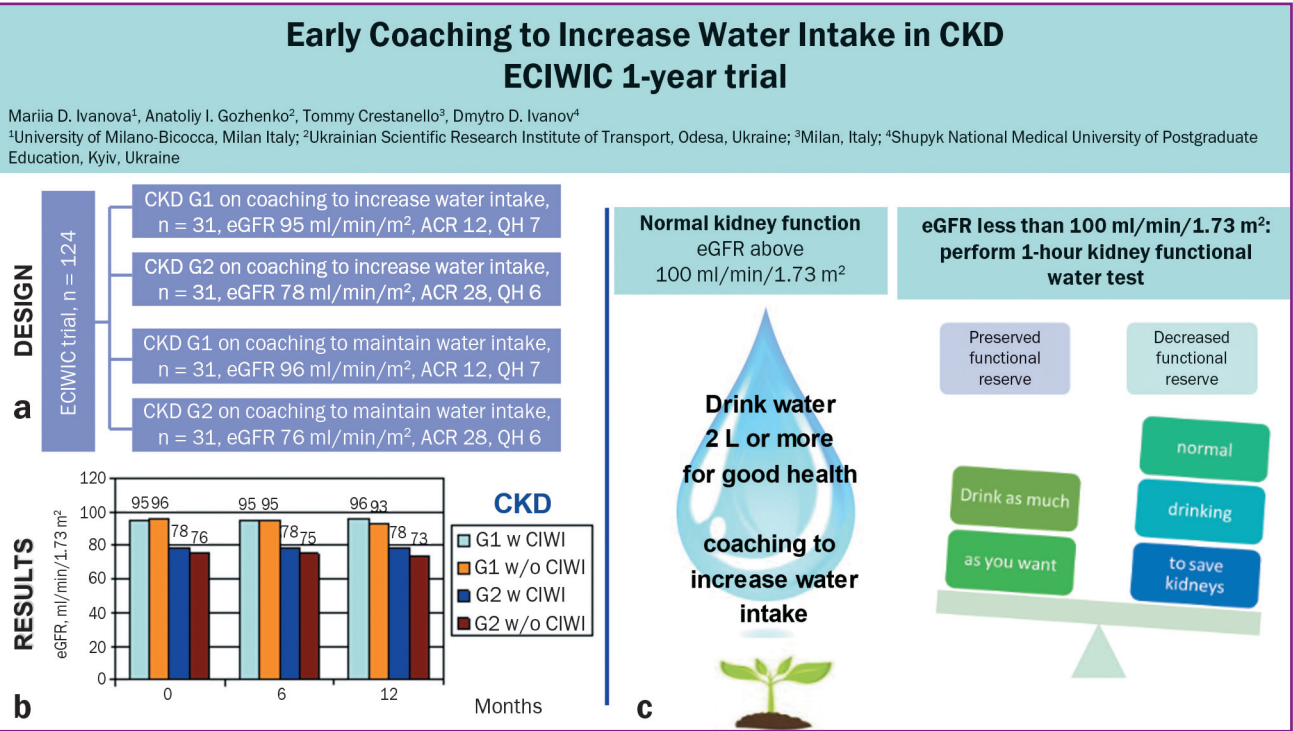


Figure 1. The effectiveness of CIWI in CKD G1 and G2

Table 1. Changes in eGFR in CKD 1–5 (mL/min/1.73 m²)

Intervention	CKD stage				RR G1-G5
	CKD G1, n = 62	CKD G2, n = 62	CKD G3, n = 631	CKD G4–5, n = 62	
With CIWI	+1.2	0	–2.2	–3.3	1.419 (95% CI 0.619–3.255, NNT 9.5)
Without CIWI	–3.0	–3.2	–1.9	–2.1	0.341 (95% CI 0.136–0.854, NNT 5.0)

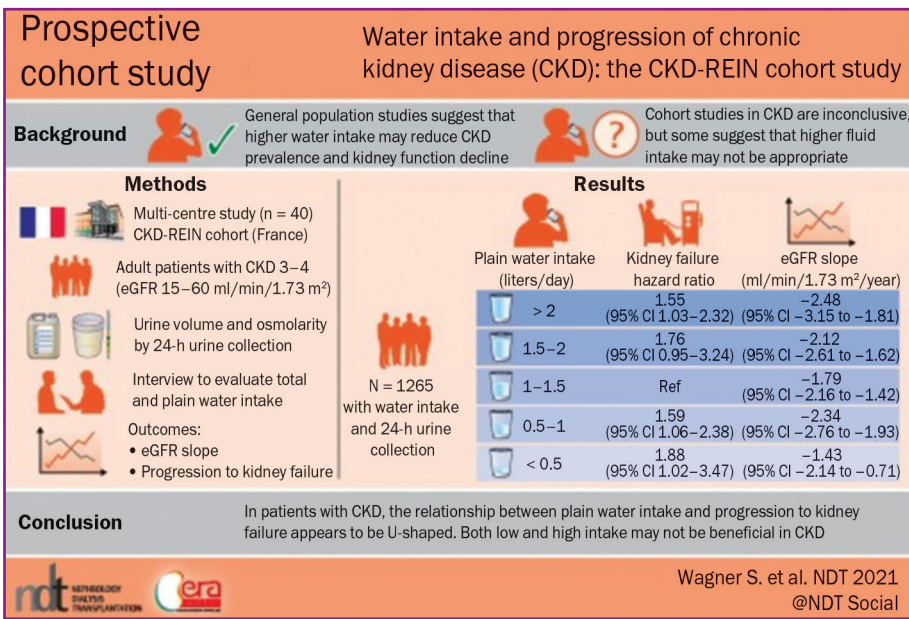


Figure 2

clinical parallel-group trial HYD45 for CKD stage 4–5 enrolled a total of 62 patients (mean age 55.1 years; 35 men (58 %)); mean change in 24-hour urine volume was 0.6 L per day in the G3 group, 0.4 L per day in G4 with CIWI and 0.3 L in G5.

Mean change in eGFR in CKD G3 was –2.2 mL/min/1.73 m² in the hydration group and –1.9 mL/min/1.73 m² in the control group (adjusted difference between the groups –0.3 mL/min/1.73 m² [95% CI –1.8 to 1.2; p = 0.74]). No statistically significant data on eGFR change in CKD 4–5 depending on CIWI was obtained. However, in the HYD45 trial we had to terminate the study in 6 months due to a more pronounced drop of eGFR in the CIWI group, namely: –3.3 mL vs. 2 mL in the group without CIWI. RFR was 12 % in CKD G3, 6 % in CKD G4, and negative in CKD G5.

The data of our analysis are presented in Table 1.

The data obtained correlates with the results of a recently published study [6] (Fig. 2).

In any case, patients with CKD should be careful about water load, commensurate with the magnitude of the glomerular filtration rate.

Conclusions

1. Proper recommendations are the coaching to increase water intake that provides physiological diuresis of 1.2–1.8 L and normal urine osmolality.

2. CIWI is a healthy option, especially for common healthy people with normal renal function.

3. CIWI is healthy and advisable for people with CKD stage 1–2.

4. CIWI loses its benefits with a decrease of renal function from CKD stage 3 to 4 and probably becomes inadvisable in CKD stage 5.

References

1. Ivanov DD, Gozhenko AI, Savytska LM. Individualization of renoprotection in dependence from estimated glomerular filtration rate and renal functional reserve. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2019;23(1):9–14. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-1-9-14. (in Russian).
2. Ivanov D, Savytska L, Kulachek V. The association of kidney stress test with water salt loading with estimated glomerular filtration rate decline in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Arch Balk Med Union*. 2019;54(3):11–17. doi:10.31688/ABMU.2019.54.3.06.
3. Clark WF, Sontrop JM, Huang SH, et al. Effect of Coaching to Increase Water Intake on Kidney Function Decline in Adults With Chronic Kidney Disease: The CKD WIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 May 8;319(18):1870–1879. doi:10.1001/jama.2018.4930.
4. Ivanov D, Ivanova M. Hydration: the review of 3 trials. *Počki*. 2020;9(1):10–13. doi: 10.22141/2307-1257.9.1.2020.196911.
5. Ivanova MD, Gozhenko AI, Crestanello T, Ivanov DD. Early Coaching to Increase Water Intake in CKD. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(Suppl 1):69–70. doi:10.1159/000515276.
6. Wagner S, Merkl T, Metzger M, et al. The list of members of the CKD-REIN study group are in the Appendix. *Water intake and progression of chronic kidney disease: the CKD-REIN cohort study*. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Feb 12;gfab036. doi:10.1093/ndt/gfab036.

Received 06.05.2021

Revised 21.05.2021

Accepted 02.06.2021 ■

Information about authors

Mariia Ivanova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; contact phone: +380971094024; e-mail: mesangium88@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7636-1000>
Anatoliy I. Gozhenko, Ukrainian Scientific Research Institute of Transport, Odesa, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>
Tommy Crestanello, Milan, Italy
Dmytro D. Ivanov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Nephrology and Renal Replacement Therapy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Information about funding. ECIWIC and HYD45 trials were financially supported by Prof D. Ivanov Medical Practice.

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Український науково-дослідний інститут транспорту, м. Одеса, Україна

³м. Мілан, Італія

Примусова гідратація при ХХН стадій 1–5: огляд і детальний аналіз трьох клінічних досліджень

Резюме. Метою паралельного двогрупового проспективного багатоцентрового рандомізованого дослідження під назвою «HYD45 — Гідратація при 4–5-й стадіях ХХН», проведеного в 62 пацієнтів із ХХН G4–5, була оцінка розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) із тренуванням для збільшення споживання води (CIWI) з досягненням мінімально вищого діурезу на 400 мл у 31 пацієнта порівняно з групою ХХН G4–5 без CIWI. Зазначена тривалість становила 12 місяців, але дослідження було припинене через 6 місяців через більш виражене зниження рШКФ у групі CIWI, а саме: –3,3 мл проти 2 мл у групі без CIWI. рШКФ, функціональний резерв нирок (ФНР), співвідношення альбуміну й креатиніну та якість життя пацієнта додатково проаналізовані в цьому дослідженні. Також було проаналізовано три рандомізованих клінічних дослідження, у яких пацієнти з хронічною хворобою нирок стадій 1–2, 3 та 4–5 отримували гідратацію. Результати досліджень вказують на можливу ефективність примусової гідратації на 1–2-й стадії ХХН, що спостерігається в пацієнтів із нормальним або підвищеним функціональним резервом нирок. На стадії 3 ХХН примусова гідратація не показала переваг, а на стадії 4–5 призвела до більшої втрати функції нирок. Узагальнюючи ці дані, автори дійшли висновку, що здоровим людям доцільно споживати кількість рідини, яка за-

безпечує фізіологічний діурез 1,2–1,8 л та осмолярність сечі. CIWI часто виявляється надмірною, примусова надмірна гідратація може не сприяти здоровому способу життя. CIWI стає вимушеною надмірною гідратацією, оскільки функція нирок знижується. Можливо, переваги CIWI втрачаються при ХХН із прогресуванням втрати функції нирок. Вплив на рШКФ протягом 12 місяців може бути позитивним для ХХН стадії 1 та ХХН стадії 2 з нормальним функціональним нирковим резервом. CIWI, мабуть, недоцільна для хронічних, 3–5-ї, стадій. При ХХН стадії 4–5 ФНР втрачається, що, ймовірно, пояснює негативний вплив на рШКФ. При ХХН G1 CIWI призводить до оптимального збереження функції нирок зі збільшенням показника рШКФ на 1 мл/хв/1,73 м² на рік порівняно з тим самим споживанням води. При ХХН G2 CIWI запобігає фізіологічній та патологічній втраті функції нирок, ФНР понад 50 % сприяє відновленню рШКФ при ХХН G1–2. Випробування ECIWIC демонструє переваги CIWI в пацієнтів із ХХН G1–2 зі збереженням ФНР, яке може бути рекомендоване для гальмування прогресування ХХН.

Ключові слова: раннє тренування для збільшення споживання води (примусова гідратація) при ХХН; розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; функціональний нирковий резерв

Іванова М.Д.¹, Гоженко А.І.², Tommy Crestanello³, Іванов Д.Д.¹

¹Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Украинский научно-исследовательский институт транспорта, г. Одесса, Украина

³г. Милан, Италия

Принудительная гидратация при ХБП стадий 1–5: обзор и детальный анализ трех клинических исследований

Резюме. Параллельное в 2 группах проспективное многоцентровое рандомизированное исследование под названием «HYD45 — Гидратация при ХБП 4–5-й стадий», выполненное у 62 пациентов с ХБП G4–5, было направлено на оценку рСКФ при проведении принудительной гидратации (CIWI) с достижением более высокого диуреза минимально на 400 мл у 31 пациента по сравнению с группой из 31 пациента с ХБП G4–5 без CIWI. Заявленная продолжительность исследования составляла 12 месяцев, исследование было прекращено через 6 месяцев из-за более выраженного падения рСКФ в группе CIWI, а именно: –3,3 мл по сравнению с 2 мл в группе без CIWI. В этом исследовании дополнительно анализировались рСКФ, почечный функциональный резерв (ФПР), соотношение альбумина и креатинина и качество жизни пациента. Кроме того, были проанализированы три рандомизированных клинических исследования, в которых пациенты с ХБП стадий 1–2, 3 и 4–5 получали гидратацию. Результаты исследований указывают на возможную эффективность CIWI при 1–2-й стадии ХБП, которая встречается у пациентов с нормальным или повышенным функциональным резервом почек. На стадии 3 ХБП CIWI не показала положительных результатов, а на стадии 4–5 ХБП принудительная гидратация приводила к большей потере функции почек. Обобщая эти данные, авторы пришли к выводу, что здоровым людям, вероятно, целесообразно потреблять такое

количество жидкости, которое обеспечивает физиологический диурез 1,2–1,8 л и осмолярность мочи. CIWI часто бывает чрезмерной, принуждение к чрезмерной гидратации может не способствовать здоровому образу жизни. CIWI превращается в принудительную избыточную гидратацию по мере снижения функции почек. Возможно, преимущества CIWI теряются при ХБП с прогрессированием потери почечной функции. Положительный эффект CIWI в течение 12 месяцев может быть положительным при ХБП 1-й и 2-й стадии с нормальным функциональным резервом почек. CIWI, вероятно, нецелесообразна для хронических стадий 3–5. При ХБП 4–5 ФПР не сохраняется, что, вероятно, объясняет негативный эффект CIWI. При ХБП G1 CIWI приводит к сохранению функции почек с увеличением СКФ на 1 мл/мин/м²/год по сравнению с тем же потреблением воды. При ХБП G2 CIWI предотвращает физиологическую и патологическую потерю функции почек, ФПР выше 50 % способствует восстановлению рСКФ при ХБП G1–2. Исследование ECIWIC демонстрирует преимущества CIWI у пациентов с ХБП G1–2 и сохраненным ФПР и может быть рекомендовано для торможения прогрессирования ХБП.

Ключевые слова: ранняя тренировка по увеличению потребления воды (принудительная гидратация) при ХБП; расчетная скорость клубочковой фильтрации; функциональный резерв почек