



Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju nokturije i noćne poliurije

A contemporary approach to diagnostic evaluation and treatment of nocturia and nocturnal polyuria

Ivan Radoja^{1,2,✉}, Dora Karl², Romana Marušić^{2,3}

¹Odjel za kirurgiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Vukovar

²Medicinski fakultet u Osijeku, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera Osijek, Osijek

³Odjel za internu medicinu, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar, Vukovar

Deskriptori

NOKTURIJA – dijagnoza, etiologija, liječenje;
POLIURIJA – dijagnoza, etiologija, liječenje;
SIMPTOMI DONJEG MOKRAČNOG SUSTAVA;
MOKRAČNI MJEHUR; URODINAMIKA

Descriptors

NOCTURIA – diagnosis, etiology, therapy;
POLYURIA – diagnosis, etiology, therapy;
LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS;
URINARY BLADDER; URODYNAMICS

SAŽETAK. *Cilj:* Simptomi donjega mokraćnog sustava imaju visoku prevalenciju u muškaraca i u žena, a jedan od najčešćih simptoma jest nokturija. Prema definiciji Međunarodnog društva za kontinenciju nokturija je karakterizirana kao buđenje tijekom glavnog perioda spavanja radi mokrenja. Najnovija istraživanja su pokazala da je noćna poliurija jedan od najčešćih uzroka nokturije u oba spola. Noćna poliurija se tumači kao prekomjerna proizvodnja mokraće tijekom glavnog perioda spavanja. Cilj ovog rada bio je pregled najnovije medicinske literature o definiciji, etiologiji, patofiziologiji, dijagnostičkoj procjeni i dostupnim metodama liječenja nokturije i noćne poliurije. *Metode:* Pretraženi su medicinski podatci pomoću baze podataka PubMed za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2022. *Rezultati:* Nokturija je multifaktorijalno stanje koje može koegzistirati s drugim simptomima donjega mokraćnog sustava. Nokturija ima veliki utjecaj na kvalitetu života i može biti povezana s povećanim rizikom od nastanka drugih bolesti kao što su šećerna bolest i arterijska hipertenzija. Većina ljudi s nokturijom ne odlazi pravovremeno na liječnički pregled, prihvaćajući je kao prirodnu posljedicu starenja. Rano prepoznavanje nokturije i noćne poliurije i shvaćanje njihove etiologije i patofiziologije važno je za planiranje odgovarajućeg tretmana. *Zaključci:* Ovaj pregledni članak iznosi sadašnja stajališta o prevenciji, ranoj dijagnozi i liječenju nokturije i noćne poliurije. Odgovarajuće liječenje se temelji na boljem razumijevanju njihove etiologije i patofiziologije, što može doprinijeti smanjenju pojave komplikacija i poboljšanju kvalitete života bolesnika.

SUMMARY. *Objectives:* Lower urinary tract symptoms have a high prevalence in men and women. One of the most common symptoms is nocturia. According to the International Continence Society nocturia is defined as the number of times an individual urinates during the main sleep period. Recent studies have shown that nocturnal polyuria is one of the most common causes of nocturia in both sexes. Nocturnal polyuria is defined as the excessive production of urine during the main period of sleep. The aim of this study was to review the latest medical literature on the definition, etiology, pathophysiology, diagnostic assessment, and available methods of treatment of nocturia and nocturnal polyuria. *Methods:* We analyzed scientific literature with the PubMed database published from January 1, 2017 to January 1, 2022. *Results:* Nocturia is a multifactorial condition that may coexist with other lower urinary tract symptoms. Nocturia has a major impact on quality of life, and may be associated with an increased risk of developing other diseases, such as diabetes mellitus and arterial hypertension. Most people accept nocturia as a natural consequence of aging and delay seeking medical attention. Early recognition and understanding of the etiology and pathophysiology of nocturia and nocturnal polyuria are important for planning appropriate treatment. *Conclusions:* This review article presents current knowledge on the prevention, early diagnosis, and treatment of nocturia and nocturnal polyuria. Appropriate treatment is based on a better understanding of their etiology and pathophysiology, which can reduce the occurrence of complications and improve the quality of life of patients.

Prema terminologiji Međunarodnog društva za kontinenciju (engl. *International Continence Society*; ICS) poremećaji mokrenja su klasificirani kao „simptomi donjega mokraćnog sustava“ (engl. *lower urinary tract symptoms*; LUTS).¹ LUTS se dijele na simptome tijekom punjenja mokraćnog mjehura (nokturija, urinarna inkontinencija, urgencija, povećana frekvencija mokrenja), simptome tijekom mokrenja (oslabljen i isprekidan mlaz mokrenja, napinjanje prilikom mo-

krenja, dizurija) i simptome nakon mokrenja (osjećaj nepotpunog izmokravanja) (tablica 1). Prema dosadašnjim istraživanjima LUTS nastaju kao posljedica

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Ivan Radoja, dr. med., <https://orcid.org/0000-0001-9581-2607>,
Odjel za kirurgiju, Nacionalna memorijalna bolnica Vukovar,
Županijska 35, 32000 Vukovar, e-pošta: ivan.radoja@yahoo.com

Primljeno 8. ožujka 2022., prihvaćeno 30. kolovoza 2022.

TABLICA 1. SIMPTOMI DONJEGA MOKRAČNOG SUSTAVA

TABLE 1. LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS

Simptomi donjega mokraćnog sustava / Lower urinary tract symptoms		
Simptomi tijekom punjenja mokraćnog mjehura / Storage symptoms	Simptomi tijekom mokrenja / Voiding symptoms	Simptomi nakon mokrenja / Post-voiding symptoms
Urgencija / Urgency Povećana frekvencija mokrenja / Frequency Nokturija / Nocturia Urinarna inkontinencija / Urinary incontinence	Oklijevanje pri početku mokrenja / Hesitation Intermitentni mlaz mokrenja / Intermittency Slab mlaz mokraće / Slow stream Napinjanje prilikom mokrenja / Straining Dizurija / Dysuria Terminalno kapanje mokraće / Terminal dribbling	Osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura / Feeling of incomplete bladder emptying Kapanje mokraće nakon završetka mokrenja / Post-micturition dribbling

starenja, povišenog ili niskog indeksa tjelesne mase (engl. *body mass index*, BMI), povećanog unosa alkohola i drugih diuretskih pića, različitih uroloških bolesti (npr. benigne hiperplazije prostate; BPH), neuroloških bolesti (npr. multiple skleroze, Parkinsonove bolesti), šećerne bolesti (tzv. dijabetična cistopatija), sustavnih autoimunih bolesti (npr. sklerodermije), ali i drugih kroničnih bolesti i stanja.²⁻⁷ Nokturija pripada LUTS-u tijekom punjenja mokraćnog mjehura. ICS definira nokturiju kao buđenje tijekom glavnog perioda sna radi mokrenja, kojemu prethodi i slijedi period sna.^{8,9} Kao simptom nokturija je definirana kao buđenje tijekom noći radi mokrenja.^{8,9} Kao klinički znak nokturija je definirana kao broj epizoda voljnog mokrenja tijekom glavnog perioda spavanja, koji je kvantificiran pomoću dnevnika mokrenja.^{8,9} Etiologija nokturije je multifaktorijalna i može biti posljedica uroloških bolesti (npr. iritacije sluznice mjehura zbog kamenaca, tumora i upale mokraćnog mjehura, funkcionalno ili anatomski smanjenog kapaciteta mokraćnog mjehura), poliurije, noćne poliurije (NP) i poremećaja sna.¹⁰⁻¹³ U posljednje vrijeme NP je prepoznata kao jedan od glavnih uzroka nokturije u odraslih osoba.¹⁴ NP je kao simptom prema ICS-u definirana kao izmokravanje velikih količina urina tijekom glavnog perioda sna.¹ Patofiziologija NP-a je složena i uključuje idiopatski, primarni ili sekundarni poremećaj cirkadijanog lučenja antidiuretskog hormona, koji je još poznat pod imenom arginin-vazopresin (AVP), što dovodi do prekomjerne proizvodnje mokraće tijekom noći.¹⁴

Nokturija je u odraslih osoba najčešći uzrok prekida glavnog perioda sna uz gastroezofagealni refluks i bol u zglobovima. U slučajevima da se radi o dvjema ili više epizoda nokturije pacijenti vrlo rijetko imaju više od tri sata neprekinutog sna i imaju poteškoće tijekom ponovnog usnivanja. Redukcija sna je povezana s nastankom šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije, depresije, bolestima imunskog sustava i povećanim mortalitetom.¹⁵

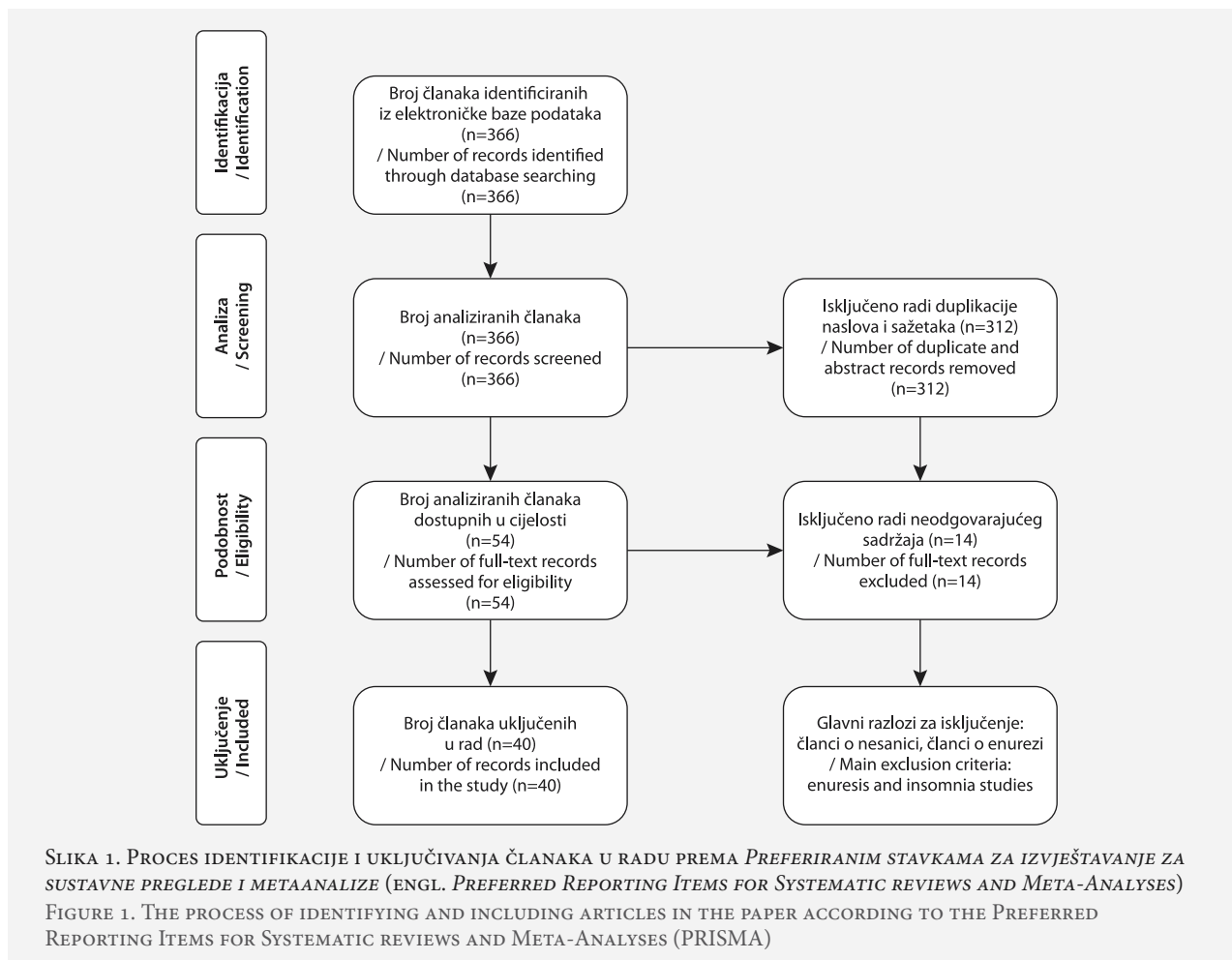
Dijagnosticiranje poremećaja koji je uzrokovao nokturiju, odnosno NP-a, predstavlja veliki izazov za liječnike u svakodnevnom ambulantnom i kliničkom

radu. Brojni bolesnici koji imaju nokturiju odgađaju odlazak na liječnički pregled zbog korištenja različitih strategija snalaženja i zbog uvjerenja da je nokturija normalna pojava koja dolazi sa starenjem, a osim toga često nisu svjesni mogućih komplikacija nokturije i skeptični su prema mogućnostima liječenja.

Pristup dijagnostici i liječenju nokturije različit je za muškarce i za žene. Kako bi se omogućilo odgovarajuće liječenje bolesnika važno je da liječnici poznaju etiologiju nokturije i NP-a te da razumiju kako pojedini etiološki faktori često mogu postojati istovremeno i ispreplitati se međusobno. Uz detaljnu anamnezu i klinički pregled, dnevnik mokrenja je neizostavan dio evaluacije bolesnika. Uz pomoć dnevnika mokrenja, koji se ispunjava kroz najmanje tri dana, možemo ostvariti uvid u LUTS pohrane mokraće, unos vrste i količine tekućine, kapacitet mokraćnog mjehura i ukupnu količinu urina koju pojedinac izmokri tijekom jednog dana. Također, uz pomoć urodinamskih pretraga možemo shvatiti i liječiti poremećaje mokrenja u bolesnika kod kojih je etiologija nejasna i kod kojih prethodno liječenje nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate.

Liječenje nokturije i NP-a u današnje se vrijeme temelji na promjeni životnih navika i farmakoterapiji koja utječe na funkciju gornjega mokraćnog sustava (proizvodnju mokraće) i donjeg mokraćnog sustava (pohranu mokraće unutar mokraćnog mjehura i postupak mokrenja). Istovremeno, ako je poznata etiologija ovih LUTS-a, onda liječenje moramo usmjeriti i na osnovni poremećaj koji je uzrokovao njihov nastanak. Stoga, pristup liječenju mora biti individualan i multidisciplinarnan, uz suradnju između urologa, neurologa, kardiologa, nefrologa i endokrinologa.

Kako bi se postiglo bolje razumijevanje nokturije i NP-a te bolja komunikacija između liječnika različitih specijalizacija, ali i između liječnika i pacijenata, u posljednje vrijeme unutar znanstvene zajednice ažuriraju se prethodni standardizacijski dokumenti, uz naglasak na pragmatizam i praktičnost. Cilj ovoga rada bio je pregled najnovije medicinske literature o definiciji, etiologiji, patofiziologiji, dijagnostičkoj procjeni i dostupnim metodama liječenja nokturije i NP-a.



SLIKA 1. PROCES IDENTIFIKACIJE I UKLJUČIVANJA ČLANAKA U RADU PREMA PREFERIRANIM STAVKAMA ZA IZVJEŠTAVANJE ZA SUSTAVNE PREGLEDE I METAANALIZE (ENGL. PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES)
 FIGURE 1. THE PROCESS OF IDENTIFYING AND INCLUDING ARTICLES IN THE PAPER ACCORDING TO THE PREFERRED REPORTING ITEMS FOR SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES (PRISMA)

Metode

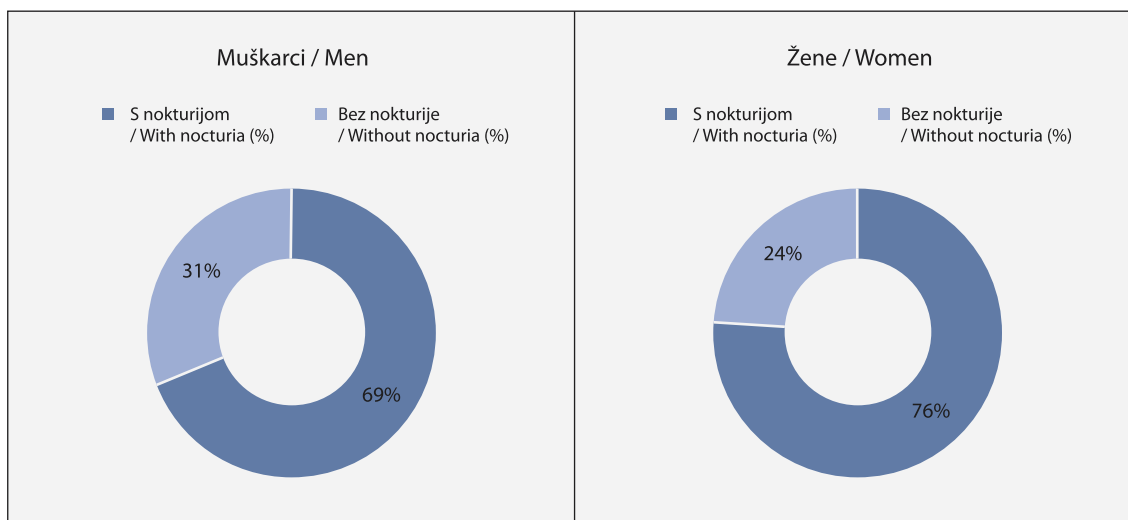
Elektronički smo pretražili medicinsku literaturu koja je objavljena na engleskom jeziku u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 1. siječnja 2022., a koja nam je bila dostupna u bazama podataka *PubMed*. Kriteriji uključivanja u istraživanje bili su pregledni članci, prikazi slučajeva, klinička ispitivanja, randomizirana kontrolirana ispitivanja i metaanalize o prevalenciji, definicijama, etiologiji, dijagnostici i liječenju nokturije i NP-a. Kriteriji isključenja pri pretraživanju bili su pisma uredniku, uvodnici, laboratorijske studije i eksperimenti na životinjama te podatci dostupni jedino u sažetcima. Strategija se sastojala od pretraživanja pojma *nocturia* i pojma *nocturnal polyuria* iz popisa *Medical Subject Headings (MeSH) Index Medicus*. Proces identifikacije i uključivanja članaka u ovom radu bio je u skladu s Preferiranim stavkama za izvještavanje za sustavne preglede i metaanalize (engl. *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*; PRISMA) (slika 1).¹⁶ Ovim putem identificirali smo 366 radova. Isključili smo 312 radova koji nisu zadovoljavali uključne kriterije (sažetci, radovi duplikati) te 14 radova koji nisu bili važni za temu koja

se u ovom radu željela istražiti (npr. članci o nesanici, noćnoj enurezi). Naposljetku smo uključili 40 od 52 dostupna cjelovita članka koji su zadovoljili uključne kriterije. Na temelju rezultata iz odabranih članaka sažeta su sadašnja stajališta o nokturiji i NP-u, osobito u pogledu dijagnostike i liječenja.

Prevalencija, etiologija i patofiziologija nokturije

Prevalencija LUTS-a u Sjedinjenim Američkim Državama iznosi 59,6%, a u Velikoj Britaniji 60,6%.¹⁷ Najčešće su prisutni LUTS pohrane mokraće s prevalencijom od 51,3% u muškaraca i 59,2% u žena. Od ukupnog broja LUTS pohrane mokraće nokturija obuhvaća 48,6% slučajeva LUTS-a u muškaraca i 54,5% u žena.¹⁸ U razvijenim zemljama otprilike 69% muškaraca i 76% žena starijih od 40 godina ima nokturiju.^{19–21} (slika 2). Metaanalizom 43 studije ustanovljeno je da se prevalencija nokturije povećava s dobi, te da 29 – 59% muškaraca i 28 – 62% žena starijih od 70 godina ustaje iz kreveta tijekom noći ≥ 2 puta radi mokrenja.²⁰

Etiologija nastanka nokturije i NP-a je vrlo složena i može se međusobno preklapati (tablica 2). Najvažniji



SLIKA 2. PREVALENCIJA NOKTURIJE U MUŠKARACA I ŽENA STARIJIH OD 40 GODINA
 FIGURE 2. PREVALENCE OF NOCTURIA IN MEN AND WOMEN OLDER THAN 40 YEARS

TABLICA 2. ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK NOKTURIJE I NOĆNE POLIURIJE
 TABLE 2. RISK FACTORS FOR NOCTURIA AND NOCTURNAL POLYURIA

Čimbenici rizika / Risk factors	
Nokturija / Nocturia	Noćna poliurija / Nocturnal polyuria
Smanjenje anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura (npr. ekstrofija mokraćnog mjehura) / Reduced anatomical bladder capacity (e.g. bladder exstrophy)	Kongestivno zatajenje rada srca / Congestive heart failure
Smanjenje funkcionalnog kapaciteta mokraćnog mjehura (npr. sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura) / Reduced functional bladder capacity (e.g. overactive bladder syndrome)	Venska insuficijencija / Venous insufficiency
Poliurija (npr. polidipsija, diabetes insipidus) / Polyuria (e.g. polydypsia, diabetes insipidus)	Kronično bubrežno zatajenje / Chronic kidney failure
Noćna poliurija / Nocturnal polyuria	Šećerna bolest / Diabetes mellitus
	Diabetes insipidus / Diabetes insipidus
	Opstruktivna apneja za vrijeme spavanja / Obstructive sleep apnea
	Idiopatska noćna poliurija / Idiopathic nocturnal polyuria

čimbenici rizika za nastanak nokturije jesu bolesti koje uzrokuju smanjenje anatomskog ili funkcionalnog kapaciteta mjehura, bolesti koje uzrokuju poliuriju i NP.^{8,9,22,23}

Smanjenje anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura može biti posljedica kongenitalnih poremećaja (npr. ekstrofije mokraćnog mjehura) i operativnih zahvata na mokraćnom mjehuru (npr. parcijalne cistektomije) te radioterapije i dugotrajno postavljenog urinarnog katetera u spoju s urinarnom vrećicom, što može uzrokovati kronični cistitis i fibrozu stijenke mjehura.^{24–26}

U oba spola starenjem dolazi do degenerativnih promjena stijenke mokraćnog mjehura te se smanjuje njegov funkcionalni kapacitet i popustljivost (engl. *compliance*), a dolazi i do češće pojave prekomjerne aktivnosti detruzora (engl. *detrusor overactivity*, DO).²⁷ Smanjenje funkcionalnog kapaciteta mjehura može biti prisutno i u žena i muškaraca mlađe i starije životne dobi koji imaju sindrom prekomjerno aktivnog mokraćnog mjehura (engl. *overactive bladder syndrome*; OAB).^{28,29} OAB je definiran kao urgencija, obično popraćena povećanom

frekvencijom mokrenja tijekom dana i/ili nokturijom, s urinarnom inkontinencijom (UI) ili bez nje, u odsutnosti infekcije mokraćnog sustava ili drugih očitih bolesti mokraćnog sustava. DO je urodinamička dijagnoza, a OAB predstavlja simptomatsku DO.³⁰ DO karakteriziraju nevoljne i prekomjerne kontrakcije detruzora tijekom faze punjenja koje mogu biti spontane ili izazvane tijekom urodinamskog ispitivanja.¹ OAB nastaje zbog DO koja može biti idiopatska ili u sklopu neuroloških i drugih bolesti koje utječu na senzornu i motornu funkciju mokraćnog mjehura.³¹ Prevalencija simptoma OAB-a u općoj populaciji je oko 27,2% u muškaraca i 43,1% u žena, i stoga OAB predstavlja važan uzrok nokturije.³² Nokturija i ostali LUTS pohrane mokraće mogu biti prisutni i u bolesnika sa sindromom bolnoga mokraćnog mjehura (engl. *bladder pain syndrome*; BPS). BPS je definiran kao trajna ili ponavljajuća kronična bol u zdjelici, odnosno pritisak ili nelagoda, za koje se smatra da su povezani s mokraćnim mjehurom, popraćeni barem još jednim drugim mokraćnim simptomom, kao što su urgencija i urinarna inkon-

tinencija.³³ Patofiziologija BPS-a za sada je nepoznata i pretpostavlja se da nastaje zbog poremećaja regulacije osjetljivosti sluznice mokraćnog mjehura uslijed autoimune upale ili infekcije, različitih tvari u sastavu mokraće, disfunkcije prijelaznog epitela, neuroloških bolesti i bolesti susjednih organa mokraćnog mjehura.³⁴ Za razliku od OAB-a, simptomi u bolesnika s BPS-om mogu prestati nakon potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura.

Muškarci s opstruktivnim LUTS-om zbog BHP-a i prisutnosti rezidualnog urina (RU) i/ili kamenaca u mjehuru mogu imati nokturiju zbog smanjenja funkcionalnog kapaciteta mjehura uslijed iritacije sluznice mokraćnog mjehura.³⁵ Opstruktivni LUTS zbog BHP-a i LUTS u sklopu OAB-a mogu s vremenom uzrokovati smanjenje protoka krvi u detruzoru, oštećenje detruzora i proliferaciju vezivnog tkiva, što dovodi do smanjenja anatomskog kapaciteta mokraćnog mjehura i oslabljene funkcije detruzora.^{36,37}

Poliurija je definirana kao izmokravanje više od 3000 ml mokraće unutar 24 sata, odnosno kao izlučivanje više od 40 ml urina po kilogramu tjelesne mase u 24 sata.³⁸ Poliurija je najčešće posljedica polidipsije koja može biti bihevioralna, uzrokovana promjenom osmolalnosti izvanstaničnih tekućina tijela, deficitom vode ili hipokalijemijom, posljedica nekontrolirane šećerne bolesti, kroničnog bubrežnog zatajenja i diabetesa insipidusa (DI).^{11,39,40} Nefrogeni DI obilježen je neadekvatnim odgovorom ili nepostojanjem receptora za AVP u bubrežnim tubulima, što vodi u smanjenu mogućnost koncentracije mokraće.⁴¹ Centralni DI uzrokovan je nedostatkom AVP-a, što može biti posljedica tumora hipofize ili panhipopituitarizma.⁴² Poliuriju mogu izazvati i lijekovi koji utječu na bubrežnu funkciju kao što su diuretici, litij, tetraciklini, metotreksat i drugi lijekovi.^{43–45}

NP je definirano kao stanje kada je izlučeni volumen mokraće tijekom noći uz prvo jutarnje mokrenje veći od 20% ukupnog 24-satnog volumena mokraće u pacijenata <65 godina ili veći od 33% ukupnog 24-satnog volumena mokraće u pacijenata ≥65 godina, uz normalan sveukupni volumen izmokrene mokraće tijekom 24 sata.⁸ U čak 81% slučajeva nokturije radi se o NP-u.²⁰

AVP je jedan od najvažnijih hormona za homeostazu vode.⁴⁶ Sintetizira se kao peptidni prohormon u neuronima hipotalamusa, a njihovi aksoni završavaju u stražnjem režnju hipofize, odakle se izlučuju u krvotok, kao odgovor na hiperosmolalnost izvanstanične tekućine. AVP djeluje na tip 2 vazopresinskog receptora (V2) u sabirnim kanalićima i uzrokuje povećanje permeabilnosti membrane kanalića.⁴⁷ NP nastaje zbog različitih bolesti koje uzrokuju poremećaj u cirkadijanom lučenju AVP-a i funkciji sustava renin-angiotenzin-aldosteron, poremećaj u glomerularnoj filtraciji i renalnom protoku plazme, poremećaj koncentracijske sposobnosti distalnog tubula i poremećaj kardiovaskularnog sustava s in-

suficijentnom dostavom krvi u bubrege tijekom perioda budnosti.^{12,48} Bolesti koje uzrokuju ove poremećaje jesu kongestivno zatajenje rada srca, venska insuficijencija, kronično bubrežno zatajenje, šećerna bolest, DI, opstruktivna apneja za vrijeme spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*; OSA), a može se raditi i o idiopatskoj NP, kada je uzrok nepoznat.⁴⁹ Povećan unos tekućine, kao i konzumacija alkohola i kofeinskih napitaka, uzimanje diuretika, litija i ostalih lijekova koji imaju diuretski učinak mogu uzrokovati NP.

Uz ranije navedene uzroke, još neki od mogućih patofizioloških uzroka nokturije jesu poremećaji spavanja, koji uključuju probleme s kvalitetom i količinom sna. Primarni poremećaji spavanja uključuju OSA, nesanicu, sindrom nemirnih nogu i narkolepsiju.⁵⁰ Sekundarni poremećaji spavanja mogu biti uzrokovani zatajenjem rada srca, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, endokrinološkim (tireotoksikoza, hipotireoidizam, Cushingov sindrom, adrenalna insuficijencija), psihijatrijskim (anksioznost, depresija, kognitivni poremećaji) i neurološkim poremećajima (Parkinsonova bolest, demencija, epilepsija).^{51–54}

OSA se prema posljednjim istraživanjima navodi kao važan uzrok NP-a.⁵⁵ Naime, tijekom epizode apneje dolazi do opuštanja mekog nepca i jezika te zatvaranja dišnog puta, što dovodi do pada parcijalnog tlaka kisika i porasta parcijalnog tlaka ugljikovog dioksida te se kao rezultat razvija respiracijska acidoza koja dovodi do bradikardije i pulmonalne vazokonstrikcije. Bolesnik se budi kako bi udahnuo, no do tada se frekvencija srca povećala i receptori za volumen koji se nalaze u atrijima ove događaje pogrešno detektiraju kao povećanje ukupnog volumena te dolazi do lučenja atrijskog natriuretškog peptida (ANP) koji će povećati izlučivanje natrija i vode, rezultirajući NP-om odnosno nokturijom.

Kod ostalih primarnih i sekundarnih poremećaja spavanja još uvijek nije sigurno uzrokuju li nokturiju, pogotovo ako su prisutni još neki čimbenici rizika za nastanak nokturije. Nokturija je definirana kao buđenje tijekom glavnog perioda sna zbog nagona za mokrenjem, kojemu prethodi i slijedi period sna. Stoga, u slučaju da se radi o nekom drugom poremećaju spavanja koji uzrokuje često buđenje i nedostatak sna (npr. nesanica), a osoba odlazi na zahod mokriti tijekom tog perioda budnosti, govorimo o prigodnom odlasku na zahod radi mokrenja, a ne o nokturiji.⁵⁶

Dijagnostika nokturije i noćne poliurije

Dijagnostička obrada pacijenata s nokturijom i NP-om predstavlja velik izazov u ambulantnom i kliničkom radu, s obzirom na to da se radi o simptomima ili znakovima raznih bolesti. Za sada ne postoji točno određeni algoritam koji bi se mogao koristiti tijekom evaluacije pacijenta s nokturijom. Prema dosadašnjim istraživanjima i smjericama Europskoga urološkog društva (engl. *European Association of Urology*; EAU)

TABLICA 3. DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI U BOLESNIKA S NOKTURIJOM I NOĆNOM POLIURIJOM
TABLE 3. DIAGNOSTIC PROCEDURES IN PATIENTS WITH NOCTURIA AND NOCTURNAL POLYURIA

Dijagnostički postupci / Diagnostic procedures	
Muškarci / Men	Žene / Women
Anamneza / History	Anamneza / History
Dnevnik mokrenja / Bladder diary	Dnevnik mokrenja / Bladder diary
Fizikalni pregled (tjelesna visina i težina, pregled abdomena, neurološki status) / Physical exam (height and weight, exam of the abdomen, neurological status)	Fizikalni pregled (tjelesna visina i težina, pregled abdomena, neurološki status) / Physical exam (height and weight, exam of the abdomen, neurological status)
Digitorektalni pregled prostate / Rectal examination of prostate	Ginekološki pregled / Pelvic organ examination
Laboratorijska analiza (krv, mokraća) / Biochemical examination of blood and urine	Laboratorijska analiza (krv, mokraća) / Biochemical examination of blood and urine
UZV (volumen prostate, rezidualni urin) / Ultrasound (prostate volume, residual urine)	UZV (rezidualni urin) / Ultrasound (residual urine)
Uretrocistoskopija / Uretrocystoscopy	Uretrocistoskopija / Uretrocystoscopy
Urodinamske pretrage / Urodynamics	Urodinamske pretrage / Urodynamics

dijagnostička obrada nokturije temelji se na anamnezi, dnevniku mokrenja, fizikalnom pregledu, digitorektalnom pregledu prostate u muškaraca, laboratorijskoj analizi krvi i mokraće, UZV pregledu mokraćnog sustava s osvrtnom na volumen prostate i rezidualni urin nakon mokrenja, uretrocistoskopiji i urodinamskim pretragama⁵⁷⁻⁵⁹ (tablica 3). Jedno od prvih pitanja na koja je potrebno ustanoviti odgovor jest radi li se o nokturiji uzrokovanoj buđenjem ili je buđenje uzrokovano potrebom za mokrenjem. Iz anamneze možemo saznati podatke o prehrani i životnom stilu, kroničnim bolestima organskih sustava, poremećajima spavanja i ostalim čimbenicima rizika za nastanak nokturije i NP-a.⁶⁰ Pacijenti moraju kod kuće ispuniti trodnevni dnevnik mokrenja radi uvida u frekvenciju mokrenja i volumen izmokrenog urina tijekom 24 sata. Dnevnik mokrenja je jedan od najvažnijih alata za utvrđivanje postojanja nokturije i NP-a.⁶¹ Vodi se najmanje kroz tri dana i potrebno je navesti svako mokrenje, svaki pojedinačni volumen izmokrenog urina te svaki unos tekućine i količinu unesene tekućine. Pomoću dnevnika mokrenja imamo uvid u frekvenciju mokrenja, volumen 24-satnog urina, noćni ukupni volumen (NUV) urina, indeks NP-a (NPI), maksimalni pojedinačni izlučeni volumen mokraće i postojanje UI i/ili urgencije.⁶² Kod računanja NUV-a potrebno je u njega uključiti i volumen mokraće prvoga jutarnjeg mokrenja, jer se i to mokrenje računa kao nokturija. NPI se računa kao NUV podijeljen s 24-satnim volumenom urina, pomnožen sa 100. NPI veći od 33% upućuje na to da se radi o NP-u.⁶³

Digitorektalni pregled prostate omogućava liječnicima subjektivnu procjenu njezine veličine, oblika i konzistencije te je neizostavni dio kliničkog pregleda muškaraca koji imaju LUTS.⁶⁴ Kada je prostata neravne površine i/ili tvrde konzistencije možemo postaviti sumnju na postojanje raka prostate te je tada indicirano i mjerenje koncentracije antigena u krvi specifičnog za prostatu.⁶⁵ Analizom sedimenta urina možemo, između ostaloga, ustanoviti eritrocituriju, proteinuriju, leukocituriju i bakteriuriju, a zatim planirati dodatnu ciljanu

evaluaciju bolesnika s LUTS-om.⁶⁶ Kod sumnje na infekciju mokraćnog sustava svakako je potrebno napraviti bakteriološku analizu mokraće radi identifikacije uzročnika i odgovarajućega antibiotskog liječenja.

Uz pomoć ultrazvučnog uređaja možemo primijetiti proširenje kanalnog sustava bubrega, tumorske tvorbe i kamence u bubrezima, izmjeriti volumen prostate i volumen RU-a.⁶⁷ Zbog prisutnosti RU-a može doći do pojave obostranog proširenja kanalnog sustava i tzv. postrenalnog bubrežnog zatajenja i tada moramo izmjeriti koncentraciju kreatinina u krvi.

Uretrocistoskopijom možemo analizirati unutrašnjost mokraćne cijevi i mokraćnog mjehura i otkriti patološke promjene poput suženja mokraćne cijevi i vrata mokraćnog mjehura, kamenaca i tumora u mokraćnom mjehuru.⁶⁸

Urodinamske pretrage uključuju mjerenje protoka urina tijekom mokrenja (engl. *uroflowmetry*), mjerenje tlakova unutar mokraćnog mjehura tijekom faze punjenja (engl. *cystometry*) i tijekom faze pražnjenja uz istovremeno mjerenje protoka urina (engl. *pressure-flow study*; PFS). Urodinamskim ispitivanjem istovremeno obavljamo objektivnu i subjektivnu procjenu vrste i težine LUTS-a.^{69,70} Urodinamika nam može pomoći u postavljanju dijagnoze bolesti koja je uzrokovala LUTS radi planiranja odgovarajućeg liječenja i praćenja uspjeha liječenja. Također, pomoću urodinamike možemo shvatiti i liječiti poremećaje mokrenja kod kojih je etiologija nejasna ili kod bolesnika kod kojih prethodno liječenje nije pokazalo zadovoljavajuće rezultate. Uz pomoć PFS-a možemo kod pacijenata s kroničnim RU-om razlikovati postojanje opstrukcije na nivou vrata mokraćnog mjehura ili ispod njega (BPH, suženje mokraćne cijevi) od smanjene aktivnosti mokraćnog mjehura zbog miogenog ili neurogenog oštećenja funkcije detruzora. Videourodinamikom možemo istodobno imati rendgenski prikaz izgleda, položaja i pražnjenja mokraćnog mjehura napunjenog kontrastnim sredstvom tijekom PFS-a. Videourodinamika predstavlja najvišu razinu dijagnostike poremećaja mokrenja i indicirana je kod djece, neuroloških bolesnika, bolesnika

koji imaju post-prostatektomijsku UI i drugih komplikiranih slučajeva poremećaja mokrenja.

Liječenje nokturije i noćne poliurije

Liječenje nokturije i NP-a svakako treba započeti promjenama životnog stila, navika i ponašanja.⁷¹ Preporučuje se preventivno mokrenje prije spavanja, smanjenje unosa tekućine poslijepodne i navečer, izbjegavanje kofeina i alkohola zbog njihovog diuretskog djelovanja, nošenje kompresijskih čarapa i podizanje nogu kako bi se potaknula redistribucija tekućine prije spavanja. Preporučeno je izbjegavanje uzimanja određenih lijekova prije spavanja, posebice diuretika. Korisnim su se pokazale i vježbe za mišiće dna zdjelice te tehnike supresije nagona za mokrenjem i odgođeno mokrenje.⁷² U prevenciji pada i prijeloma kuka u starijih osoba mogu se koristiti noćne posude za mokrenje i toaletne stolice s posudom, ili se savjetuje da put do toaleta bude što bolje osvijetljen.

Klinička ispitivanja pokazala su korisnost promjena životnog stila, no uglavnom je potrebno uključiti i farmakoterapiju. Prema smjernicama EAU urološka farmakoterapija nokturije i NP-a u odraslih obuhvaća α -blokatore, inhibitore 5α -reduktaze, antimuskarinike, agoniste β 3-adrenoceptora i antiuretike.^{14,58,59}

α -blokatori i inhibitori 5α -reduktaze imaju djelotvornost u liječenju nokturije koja je posljedica RU uzrokovane BHP-om.^{73,74} Najčešće se kombiniraju međusobno ili s ostalim lijekovima za nokturiju i NP, ovisno o etiologiji.⁷⁵

Antimuskarinici su prva linija za liječenje nokturije uzrokovane OAB-om; djeluju preko direktne inhibicije muskarinskih (M) receptora u detruzoru mokraćnog mjehura i uzrokuju njegovo opuštanje te ublažavaju osjećaj urgencije.⁷⁶ U većini slučajeva daje se solifenacin u dozi od 5 do 10 mg dnevno i darifenacin u dozi od 7,5 do 15 mg dnevno. Neke od češćih nuspojava jesu suha usta, konstipacija, glavobolja i vrtoglavica, a ovisno o sposobnosti lijeka da prijeđe krvno-moždanu barijeru, mogu uzrokovati i nuspojave koje zahvaćaju središnji živčani sustav. Paradoksalno, zbog toga što antimuskarinici uzrokuju suhoću sluznice usne šupljine pacijenti konzumiraju prekomjerne količine tekućine, što u konačnici može uzrokovati poliuriju, NP i povećanje broja epizoda nokturije.

Mirabegron i u novije vrijeme vibegron agonisti su β 3-adrenoreceptora, koji su kao i M-receptori prisutni u detruzoru mokraćnog mjehura i njihovom aktivacijom također dolazi do opuštanja detruzora.⁷⁷ Najčešći su neželjeni učinci tahikardija i fibrilacija atrijske, a lijek je kontraindiciran u osoba koje imaju nekontroliranu arterijsku hipertenziju. Najčešće se daje mirabegron u dozi od 25 do 50 mg dnevno, a može se kombinirati i s antimuskarinicima.⁷⁸

EAU preporučuje dezmpresin za liječenje idiopatske NP.^{58,59} Dezmpresin je sintetski analog AVP-a i selek-

tivni agonist V2, smanjuje proizvodnju urina i povećava njegovu osmolalnost. U posljednjih nekoliko godina za liječenje idiopatske NP u muškaraca i žena dostupan je oralni liofilizat dezmpresina (OLD) u obliku tablete koja se otapa u ustima, kako bi se izbjegla varijabilna apsorpcija putem nazalne sluznice.^{79,80} Dezmpresin povećava reapsorpciju vode u sabirnim kanalima bubrega, a posljedično tomu smanjuje se proizvodnja mokraće tijekom noći.⁷¹ Istraživanja su pokazala da postoji spolna razlika u osjetljivosti na dezmpresin, jer estrogen povećava renalnu osjetljivost na AVP ili povećava koncentraciju mRNA za receptore V2. Stoga je minimalna efektivna doza za žene 25 μ g, a za muškarce 50 μ g.⁸¹ OLD ima brzi početak djelovanja (15 – 30 minuta), a maksimalni efekt postiže nakon 60 – 120 minuta. Eliminira se primarno enzimatskom razgradnjom u cirkulacijskom i bubrežnom sustavu uz minimalno uključivanje jetrenog sustava. Trajanje efekta dezmpresina je 3 – 5 sati. Nuspojave koje može uzrokovati jesu glavobolja, mučnina, vrtoglavica i hiponatrijemija. Zbog rizika od hiponatrijemije, koji se povećava s dobi, potrebno je najmanje sedam dana prije početka liječenja odrediti razinu natrija u serumu i preventivno praćenje koncentracije natrija u starijih od 65 godina, 4. i 28. dan od početka uzimanja lijeka.^{82,83}

U slučaju neuspjeha farmakoterapije ili ako ju bolesnici ne podnose, a ovisno o etiologiji nokturije mogu biti indicirane operativne metode liječenja. Transuretralna resekcija prostate (TURP) ili otvoreni operativni zahvat odstranjenja tkiva prostate metoda su izbora kada se radi o BHP-u kao uzroku nokturije u muškaraca.⁸⁴ Intravezikalna aplikacija botulinum toksina tipa A pokazala se uspješnom metodom liječenja kod muškaraca i žena s OAB-om, blokiranjem presinaptičkog otpuštanja acetilkolina i posljedičnom indirektnom inhibicijom M-receptora.⁸⁵ Ovisno o tome radi li se o idiopatskom ili neurogenom OAB-u, daje se 100 do 200 jedinica botulinum toksina tipa A u injekcijama od 0,5 ml do 1 ml na 20 do 30 mjesta u detruzor, putem cistoskopa, izbjegavajući trigonum i bazu mjehura.

Sakralna neuromodulacija (SNM) jedna je od metoda liječenja OAB-a koja je važan uzrok nokturije u oba spola.⁸⁶ Uređaj koji služi kao izvor za slanje električnih impulsa implantira se pod kožu u području glutealne regije; spojen je s elektrodama koje se implantiraju bilateralno u područje sakralnih foramena u razini S3 segmenta sakralnoga živčanog pleksusa. Električni impulsi putem elektroda stimuliraju sakralni pleksus i tako modificiraju funkciju detruzora i mišića dna zdjelice. SNM je jedna od skupljih metoda liječenja i obavlja se u specijaliziranim bolničkim centrima.

U bolesnika s nokturijom koja je posljedica OSA primjenjuje se tzv. kontinuirani pozitivni tlak davanjem kisika mehaničkom ventilacijom preko posebno dizajnirane maske za nos i/ili usta, što sprječava kolaps gornjih dišnih putova i otpuštanje ANP-a.⁸⁷

Osim navedenih metoda liječenja u literaturi se spominje farmakoterapijsko liječenje nesteroidnim protuupalnim lijekovima, melatoninom i različitim dodacima prehrani, ali učinkovitost ovih vrsta liječenja vrlo je mala ili nije dovoljno istražena.^{88–90}

Rasprava

Nokturija je najčešći LUTS i rijetko se javlja kao izolirani simptom, odnosno klinički znak.^{23,91} Nokturija se najčešće se javlja u sklopu OAB-a u žena, a u muškaraca je nokturija najčešće prisutna uz LUTS koji se javljaju tijekom mokrenja zbog opstrukcije protoka mokraće na nivou ispod vrata mjehura uslijed BHP-a. Prema dosadašnjim istraživanjima ustanovljeno je da velik broj bolesnika oba spola može imati nokturiju zbog NP-a.^{92,93} Prevalencija i incidencija nokturije u značajnom je porastu i zbog modernoga životnog stila koji uključuje prekomjernu konzumaciju alkohola, kave i ostalih diuretskih pića, što potiče stvaranje veće količine mokraće tijekom dana i noći.^{17,94–96} Ovaj način života ima negativan utjecaj na funkciju svih organskih sustava, pogotovo kardiovaskularnog sustava i mokraćnog sustava, što može biti povezano s povećanom stopom morbiditeta i mortaliteta.^{97,98} Od svih LUTS-a nokturija ima najveći negativan utjecaj na kvalitetu života (engl. *Quality of Life*; QOL) bolesnika i uzrokuje brojne komplikacije zbog toga što ometa razdoblje spavanja.^{99–102} Spavanje ima važnu ulogu za tjelesno i duševno zdravlje.^{101,103–105} Ponavljajući prekidi sna zbog nokturije smanjuju količinu i kvalitetu sna, što dovodi do poremećaja QOL-a, povećanja rizika od nastanka kardiovaskularnih, zloćudnih i zaraznih bolesti te depresivnih simptoma i kognitivne disfunkcije, povećanog rizika od pada i prijeloma kostiju u starijih bolesnika i povećane stope smrtnosti stanovništva.^{106–110} Izravni troškovi liječenja nokturije procjenjuju se na 1,5 milijardi dolara u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), na 2,32 milijarde eura u Njemačkoj, 0,54 milijarde eura u Švedskoj i 1,77 milijardi eura u Velikoj Britaniji.¹¹¹ Analiza u zemljama zapadne Europe procijenila je da ukupni godišnji trošak hospitalizacija zbog prijeloma kuka zbog nokturije iznosi približno 1 milijardu eura, a procijenjeni godišnji trošak izgubljene radne produktivnosti zbog nokturije od 29 milijardi eura.²² I druga istraživanja su pokazala visoke troškove liječenja nokturije te da su razdoblja bolovanja znatno veća kod muškaraca i kod žena koji imaju nokturiju, s procijenjenim godišnjim neizravnim troškovima liječenja nokturije koji iznose 61 milijardu dolara u SAD.^{112–114}

Vrlo je važno da liječnici posjeduju znanje o etiologiji nokturije i ostalih LUTS-a kako bi već tijekom prvog pregleda bolesnika ciljano usmjerili u dijagnostičku proceduru. Dijagnostička evaluacija LUTS-a prema EAU smjernicama uključuje anamnezu, dnev-

nik mokrenja i ostale specijalizirane upitnike o LUTS-u, klinički pregled, uretrocistoskopiju, urodinamiku i radiološke pretrage, kao što je ultrazvučno mjerenje RU-a.^{58,59,115} Rijetko je potrebno u početnu dijagnostičku evaluaciju uključiti invazivne pretrage (npr. uretrocistoskopija, videourodinamika), jer su one u pravilu predviđene za one bolesnike kod kojih je potreban dodatan uvid u izgled i funkciju donjega mokraćnog sustava, neurološke bolesnike i bolesnike kod kojih se planira operativno liječenje. Invazivne dijagnostičke pretrage mogu nam pomoći i u objektivnom praćenju odgovora na liječenje tijekom kontrolnih pregleda u ambulantama.

Ovisno o etiologiji, mogućnosti liječenja nokturije i NP-a obuhvaćaju, naravno, uz liječenje osnovne bolesti koja ih je uzrokovala, promjene životnih navika, farmakoterapiju i operativne metode liječenja.¹¹⁶ Idealni lijek za nokturiju trebao bi poboljšati pražnjenje mokraćnog mjehura i povećati kapacitet mjehura, povećati volumen kod kojega dolazi do aktivacije mjehura i smanjiti noćnu proizvodnju urina.¹¹⁷ U farmakoterapiji se najčešće koriste antimuskarinici i agonisti β_3 -adrenoceptora kod nokturije povezane s OAB-om, α -blokatori i inhibitori 5α -reduktaze kod nokturije povezane s BHP-om i RU-om, OLD kod nokturije uzrokovane idiopatskom NP, a moguća je kombinacija navedenih lijekova.¹¹⁸ U većini slučajeva farmakoterapijom postićemo dobre rezultate, pogotovo zato što u današnje vrijeme imamo velik izbor vrlo selektivnih lijekova kod kojih se rijetko javljaju po život opasni neželjeni učinci. Operativne metode liječenja indicirane su u slučaju neadekvatnog odgovora na konzervativne metode liječenja BPH-a i OAB-a, ili kada je farmakoterapija kontraindicirana zbog komorbiditeta. TURP je metoda izbora u bolesnika s nokturijom koja je posljedica BPH-a i RU-a, kada se farmakoterapijom nije postiglo uklanjanje opstrukcije mokrenja na nivou ispod vrata mokraćnog mjehura uzrokovanog povišenim vratom mokraćnog mjehura i/ili dobroćudnim uvećanjem tkiva prostate. Intravezikalna aplikacija Botoxa korisna je metoda liječenja u žena i muškaraca s OAB-om, u sklopu kojega nokturija može biti dominantni simptom, kada se nije postigao terapijski učinak s antimuskarinicima ili agonistima β_3 -adrenoceptora. Ovisno o vrsti operativnog zahvata, od mogućih komplikacija najznačajnije su postoperativno krvarenje iz mokraćnog sustava, razvoj upale mokraćnog sustava i postoperativna retencija urina. Osim što komplikacije farmakoterapije i operativnih metoda liječenja mogu biti opasne po život, one mogu u kasnijem tijeku dovesti i do pogoršanja nokturije i NP-a. Stoga, potrebno je dobro poznavati apsolutne i relativne kontraindikacije prilikom primjene određenih konzervativnih i operativnih metoda liječenja te prepoznati povećan rizik od nastanka komplikacija, pogotovo kod bolesnika s komorbiditetima (npr. nekon-

trolirana arterijska hipertenzija, glaukom). U tom slučaju preostaju nam, kao trajno ili privremeno rješenje, promjene životnih navika, smanjen unos tekućine prije spavanja i treniranje mokraćnog mjehura, kako bi se postigao najveći mogući terapijski učinak.

Zaključak

Nokturija i NP su velik financijski, javnozdravstveni i multidisciplinarni problem. Identifikacija glavnih čimbenika rizika koji mogu uzrokovati nokturiju i NP postiže se sveobuhvatnom dijagnostičkom procjenom pacijenta uz obvezno korištenje dnevnika mokrenja, najmanje kroz tri dana. Pristup liječenju je individualan, ovisi o spolu, komorbiditetima i čimbenicima rizika. Prema dosadašnjim istraživanjima, kod većine pacijenata promjene životnih navika i kombinacija različitih grupa lijekova koji djeluju na funkciju mokraćnog sustava imaju najbolji terapijski učinak u liječenju nokturije i NP-a. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razjasnili svi mogući patološki procesi koji dovode do pojave nokturije i NP-a, kako bi se postigla točna dijagnoza i započelo pravovremeno i prikladno liječenje pacijenata.

INFORMACIJA O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: IR

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA:

IR, DK, RM

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: IR, DK, RM

KRITIČKA REVIZIJA: IR

LITERATURA

1. D'Ancona CD, Haylen BT, Oelke M, Herschorn S, Abranches-Monteiro L, Arnold EP i sur. An International Continence Society (ICS) Report on the Terminology for Adult Male Lower Urinary Tract and Pelvic Floor Symptoms and Dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2019. doi: 10.1002/nau.23897.
2. Lepor H. Pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the aging male population. *Rev Urol*. 2005;7(7):3–11.
3. Ito H, Aoki Y, Oe H, Taga M, Tsuchiyama K, Yokoyama O. Low and high body mass index values are associated with female nocturia. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(8):2250–4. doi:10.1002/nau.24126.
4. Victor RG, Li N, Blyler CA, Mason OR, Chang LC, Moy NPB i sur. Nocturia as an Unrecognized Symptom of Uncontrolled Hypertension in Black Men Aged 35 to 49 Years. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(5):e010794. doi: 10.1161/JAHA.118.010794.
5. Haddad R, Monaghan TF, Jousain C, Phé V, Bower W, Rogge-man S i sur. Nocturia in patients with cognitive dysfunction: a systematic review of the literature. *BMC Geriatr*. 2020; 20:230. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01622-8>.
6. Peyronnet B, Krupp LB, Reynolds WS, Gamé X, Amarenco G, Cornu JN i sur. Nocturia in Patients With Multiple Sclerosis. *Rev Urol*. 2019;21(2–3):63–73.
7. Bauer SR, Grimes B, Suskind AM, Cawthon PM, Cummings S, Huang AJ; Health ABC Study. Urinary Incontinence and Nocturia in Older Men: Associations with Body Mass, Composition and Strength in the Health ABC Study. *J Urol*. 2019;202(5): 1015–21. doi: 10.1097/JU.0000000000000378.
8. van Kerrebroeck P, Abrams P, Chaikin D, Donovan J, Fonda D, Jackson S i sur. Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. The standardisation of terminology in nocturia: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):179–83. doi:10.1002/nau.10053.
9. Hashim H, Blanker MH, Drake MJ, Djurhuus JC, Meijlink J, Morris V i sur. International Continence Society (ICS) report on the terminology for nocturia and nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(2):499–508. doi: 10.1002/nau.23917.
10. Cornu JN, Abrams P, Chapple CR, Dmochowski RR, Lemack GE, Michel MC i sur. A contemporary assessment of nocturia: definition, epidemiology, pathophysiology, and management – a systematic review and meta-analysis. 877–90. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.004. Epub 2012 Jul 20.
11. Appell RA, Sand PK. Nocturia: etiology, diagnosis, and treatment. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(1):34–9. doi: 10.1002/nau.20484.
12. Weiss JP, Blaivas JG, Stember DS, Brooks MM. Nocturia in adults: etiology and classification. *Neurourol Urodyn*. 1998; 17(5):467–72. doi: 10.1002/(sici)1520-6777(1998)17:5<467::aid-nau2>3.0.co;2-b.
13. Monaghan TF, Kavoussi AM, Agudelo CW, Rahman SN, Michelson KP, Bliwise DL i sur. Nocturnal Urine Production in Women With Global Polyuria. *Int Neurourol J*. 2020;24(3): 270–7. doi: 10.5213/inj.2040166.083.
14. Weiss JP, Everaert K. Management of Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*. 2019;133:24–33. doi: 10.1016/j.urology.2019.09.022.
15. Okun ML. Biological Consequences of Disturbed Sleep: Important Mediators of Health? *Jpn Psychol Res*. 2011;53(2): 163–76. doi: 10.1111/j.1468-5884.2011.00463.x.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP i sur. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):65–94. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00136.
17. Coyne KS, Sexton CC, Thompson CL, Milsom I, Irwin D, Kopp ZS i sur. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in the USA, the UK and Sweden: results from the Epidemiology of LUTS (EpiLUTS) study. *Brit J Urol Int*. 2009; 104(3):352–60. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08427.x.
18. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S i sur. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6): 1306–14. doi:10.1016/j.eururo.2006.09.019. Epub 2006 Oct 2.
19. Coyne KS, Wein AJ, Tubaro A, Sexton CC, Thompson CL, Kopp ZS i sur. The burden of lower urinary tract symptoms: evaluating the effect of LUTS on health-related quality of life, anxiety and depression: EpiLUTS. *Brit J Urol Int*. 2009;103 (3):4–11. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08371.x.
20. Bosch JL, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol*. 2010;184(2):440–6. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.011.

21. Kim SY, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG. Analysis of the Prevalence and Factors Associated with Nocturia in Adult Korean Men. *Sci Rep*. 2017;7:41714. doi: 10.1038/srep41714.
22. Oelke M, De Wachter S, Drake MJ, Giannantoni A, Kirby M, Orme S i sur. A practical approach to the management of nocturia. *Int J Clin Pract*. 2017;71(11):e13027. doi: 10.1111/ijcp.13027.
23. Kim JS, Chung HS, Yu JM, Cho ST, Moon S, Yoo HJ. Analyzing the Factors Associated With Nocturia in Older People in the United States. *Ann Geriatr Med Res*. 2018;22(4):184–8. doi: 10.4235/agmr.18.0044.
24. Madigan E, Neff DF. Care of patients with long-term indwelling urinary catheters. *Online J Issues Nurs*. 2003;8(3):7.
25. Dandekar NP, Tongaonkar HB, Dalal AV, Kulkarni JN, Kamat MR. Partial cystectomy for invasive bladder cancer. *J Surg Oncol*. 1995;60(1):24–9. doi: 10.1002/jso.2930600106.
26. Arena S, Dickson AP, Cervellione RM. Relationship between the size of the bladder template and the subsequent bladder capacity in bladder exstrophy. *J Pediatr Surg*. 2012;47(2):380–2. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.11.036.
27. Siroky MB. The aging bladder. *Rev Urol*. 2004;6(1):3–7.
28. Espuña-Pons M, Blasco P, Pérez M, Rebollo P. Nocturia in patients with overactive bladder. *Arch Esp Urol*. 2010;63(5):363–72.
29. Olesen T, Paul J, Gramme P, Drake MJ, Vandewalle J, Everaert K. Assessment of the Most Impactful Combination of Factors Associated with Nocturia and to Define Nocturnal Polyuria by Multivariate Modelling. *J Clin Med*. 2020;9(7):2262. doi: 10.3390/jcm9072262.
30. Abrams P. Describing bladder storage function: overactive bladder syndrome and detrusor overactivity. *Urology*. 2003;62(2):28–37. doi: 10.1016/j.urology.2003.09.050.
31. Banakhar MA, Al-Shaiji TF, Hassouna MM. Pathophysiology of overactive bladder. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):975–82. doi: 10.1007/s00192-012-1682-6.
32. Coyne KS, Sexton CC, Vats V, Thompson C, Kopp ZS, Milsom I. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology*. 2011;77(5):1081–7. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.039.
33. Deggweiler R, Whitmore KE, Meijlink JM, Drake MJ, Frawley H, Nordling J i sur. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society. *Neurourol Urodyn*. 2017;36(4):984–1008. doi: 10.1002/nau.23072.
34. Homma Y, Akiyama Y, Tomoe H, Furuta A, Ueda T, Maeda D i sur. Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol*. 2020;27(7):578–89. doi: 10.1111/iju.14234.
35. Yoshimura K, Ohara H, Ichioka K, Terada N, Matsui Y, Terai A i sur. Nocturia and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2003;61(4):786–90. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02444-5.
36. Chancellor MB. The overactive bladder progression to underactive bladder hypothesis. *Int Urol Nephrol*. 2014; 46(1) 23–27. doi: 10.1007/s11255-014-0778-y.
37. Radoja I. Underactive Bladder Syndrome: An Often Overlooked Condition. *SEEMEDJ*. 2021; 5(1): 109–21. doi: http://dx.doi.org/10.26332/seemedj.v5i1.197.
38. Narins RG, Riley LJ Jr. Polyuria: simple and mixed disorders. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(2):237–41. doi: 10.1016/s0272-6386(12)81136-x.
39. Robertson GL. Differential diagnosis of polyuria. *Annu Rev Med*. 1988;39:425–42. doi: 10.1146/annurev.me.39.020188.002233.
40. Van Kerrebroeck PE, Dmochowski R, FitzGerald MP, Hashim H, Norgaard JP, Robinson D i sur. Nocturia research: current status and future perspectives. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(4):623–8. doi: 10.1002/nau.20913.
41. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK i sur. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(1):9–21. doi: 10.4103/2230-8210.172273.
42. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hagiwara D. Central diabetes insipidus. *Nagoya J Med Sci*. 2016;78(4):349–58. doi: 10.18999/nagjms.78.4.349.
43. de Groot T, Doornebal J, Christensen BM, Cockx S, Sinke AP, Baumgarten R. Lithium-induced NDI: acetazolamide reduces polyuria but does not improve urine concentrating ability. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;313(3):669–76. doi: 10.1152/ajprenal.00147.2017.
44. Lau KK, Weiss AR, Jones DP. Polyuria associated with high-dose methotrexate in two patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Oncol Pharm Pract*. 2005;11(1):31–3. doi: 10.1191/1078155205jpp148oa.
45. Tandhanand S, Vichayanrat A, Nilwarangkur S, Inthuprapa M. Polyuria and hypokalemia secondary to nephropathy caused by degraded tetracycline. *J Med Assoc Thai*. 1972;55(3):179–85.
46. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG. Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med*. 2017;282(4):284–97. doi: 10.1111/joim.12645.
47. Weiss JP, Bosch JL, Drake M, Dmochowski RR, Hashim H, Hijaz A i sur. Nocturia Think Tank: focus on nocturnal polyuria: ICI-RS 2011. *Neurourol Urodyn*. 2012;31(3):330–9. doi: 10.1002/nau.22219.
48. Weiss JP, Monaghan TF, Epstein MR, Lazar JM. Future Considerations in Nocturia and Nocturnal Polyuria. *Urology*. 2019;133S:34–42. doi: 10.1016/j.urology.2019.06.014.
49. Van Kerrebroeck P, Andersson KE. Terminology, epidemiology, etiology, and pathophysiology of nocturia. *Neurourol Urodyn*. 2014;33(1):2–5. doi: 10.1002/nau.22595.
50. Pavlova KM, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med*. 2019;132(3):292–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.021. Epub 2018 Oct 4.
51. Olejniczak PW, Fisch BJ. Sleep disorders. *Med Clin North Am*. 2003;87(4):803–33. doi: 10.1016/s0025-7125(03)00006-3.
52. Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(1):121–8. doi: 10.1038/s41386-019-0448-y.
53. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):65–74. doi: 10.1111/psyg.12069.
54. Kataria L, Vaughn BV. Sleep and Epilepsy. *Sleep Med Clin*. 2016; 11(1):25–38. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.008. Epub 2016 Jan 9.
55. Doyle-McClam M, Shahid MH, Sethi JM, Koo P. Nocturia in Women With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Lifestyle Med*. 2018;15(3):260–8. Published 2018 Jun 18. doi:10.1177/1559827618782657.
56. Leslie SW, Sajjad H, Singh S. Nocturia. U: Abai B, Abu-Gosh A, Acharya AB, Adibi Sedeh P, Aeby TC, Aeddula NR i sur., ur. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022, str. 1–2.
57. Miotła P, Dobruch J, Lipiński M, Drewa T, Kołodziej A, Barcz E i sur. Diagnostic and therapeutic recommendations for patients with nocturia. *Cent Eur J Urol*. 2017;70(4):388–93. doi:10.5173/cej.2017.1563.
58. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C i sur. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015; 67(6):1099–1109. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.038.

59. Arlandis S, Bø K, Cobussen-Boekhorst H, Costantini E, de Heide M, Farag F i sur. European Association of Urology Guidelines on the Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 2: Underactive Bladder, Bladder Outlet Obstruction, and Nocturia. *Eur Urol.* 2022;82(1):60–70. doi: 10.1016/j.eururo.2022.01.044.
60. Alwis US, Monaghan TF, Haddad R, Weiss JP, Roggeman S, Van Laecke E i sur. Dietary considerations in the evaluation and management of nocturia. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-165. doi: 10.12688/f1000research.21466.1.
61. Fine ND, Weiss JP, Wein AJ. Nocturia: consequences, classification, and management. *F1000Res.* 2017;6:1627. doi:10.12688/f1000research.11979.1.
62. Choi YS, Kim JC, Kim YH, Choi JB, Park WH, Lee DH. Classification of nocturia by analyzing frequency volume chart and relations with international prostate symptom score in male patients with lower urinary tract symptoms in Korea. *Investig Clin Urol.* 2019;60(4):267–74. doi: 10.4111/icu.2019.60.4.267.
63. Hashim H, Drake MJ. Basic concepts in nocturia, based on international continence society standards in nocturnal lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(S6):20–24. doi: 10.1002/nau.23781.
64. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O i sur. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med.* 2018;16(2):149–54. doi: 10.1370/afm.2205.
65. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A i sur. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J.* 2018;362:k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519.
66. Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis: a comprehensive review. *Am Fam Physician.* 2005;71(6):1153–62. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2006;74(7):1096.
67. Patel NS, Blick C, Kumar PV, Malone PR. The diagnostic value of abdominal ultrasound, urine cytology and prostate-specific antigen testing in the lower urinary tract symptoms clinic. *Int J Clin Pract.* 2009;63(12):1734–8. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02138.x.
68. Schifano N, Capogrosso P, Matloob R, Boeri L, Candela L, Fallara G i sur. Patients presenting with lower urinary tract symptoms who most deserve to be investigated for primary bladder neck obstruction. *Sci Rep.* 2021;11(1):4167. doi: 10.1038/s41598-021-83672-5.
69. Selman LE, Ochieng CA, Lewis AL, Drake MJ, Horwood J. Recommendations for conducting invasive urodynamics for men with lower urinary tract symptoms: Qualitative interview findings from a large randomized controlled trial (UP-STREAM). *Neurourol Urodyn.* 2019;38(1):320–9. doi:10.1002/nau.23855.
70. Al Mousa RT, Al Dossary N, Hashim H. The role of urodynamics in females with lower urinary tract symptoms. *Arab J Urol.* 2019;17(1):2–9. doi:10.1080/2090598X.2019.1589931.
71. Kowalik CG, Cohn JA, Delpo S, Reynolds WS, Kaufman MR, Milam DF i sur. Nocturia: Evaluation and Current Management Strategies. *Rev Urol.* 2018;20(1):1–6. doi:10.3909/riu0797
72. Weiss JP, Juul KV, Wein AJ. Management of nocturia: the role of antidiuretic pharmacotherapy. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):19–24. doi: 10.1002/nau.22592.
73. Andersson KE, Van Kerrebroeck P. Pharmacotherapy for Nocturia. *Curr Urol Rep.* 2018;19(1):8. doi: 10.1007/s11934-018-0750-y.
74. Xue Z, Lin Y, Jiang Y, Wei N, Bi J. The evaluation of nocturia in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia and the analysis of the curative effect after medical or placebo therapy for nocturia: a randomized placebo-controlled study. *BMC Urol.* 2018;18(1):115. doi: 10.1186/s12894-018-0426-4.
75. Taha DE, Aboumarzouk OM, Shokeir AA. Oral desmopressin in nocturia with benign prostatic hyperplasia: A systematic review of the literature. *Arab J Urol.* 2018;16(4):404–10. doi: 10.1016/j.aju.2018.06.007.
76. Kwon T, Oh TH, Choi S, Cho WY, Min K, Lee JZ i sur. Influence of Daytime or Nighttime Dosing with Solifenacin for Overactive Bladder with Nocturia: Impact on Nocturia and Sleep Quality. *J Korean Med Sci.* 2017;32(9):1491–5. doi: 10.3346/jkms.2017.32.9.1491.
77. Yoshida M, Takeda M, Gotoh M, Yokoyama O, Kakizaki H, Takahashi S i sur. Efficacy of novel β_3 -adrenoreceptor agonist vibegron on nocturia in patients with overactive bladder: A post-hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Int J Urol.* 2019;26(3):369–75. doi: 10.1111/iju.13877.
78. Lee CL, Ong HL, Kuo HC. Therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg monotherapy in patients with nocturia-predominant hypersensitive bladder. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019;32(1):30–35. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_226_18.
79. Han J, Jung JH, Bakker CJ, Ebell MH, Dahm P. Desmopressin for treating nocturia in men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 10(10):CD012059. doi:10.1002/14651858.CD012059.pub2.
80. Przydacz M, Chlosta M, Dudek P, Cudnoch-Jedrzejewska A, Zgliczynski W, Dobruch J i sur. Desmopressin treatment for nocturia caused by nocturnal polyuria: practical guidelines. *Centr Eur J Urol.* 2020;73(4):498–505. doi: 10.5173/cej.2020.0283.
81. Yamaguchi O, Juul KV, Falahati A, Yoshimura T, Imura F, Kitamura M. Efficacy and safety of 25 and 50 μ g desmopressin orally disintegrating tablets in Japanese patients with nocturia due to nocturnal polyuria: Results from two phase 3 studies of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled parallel-group development program. *Low Urin Tract Symptoms.* 2020;12(1):8–19. doi: 10.1111/luts.12276.
82. Weiss JP, Herschorn S, Albei CD, van der Meulen EA. Efficacy and safety of low-dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Urol.* 2013;190(3):965–72. doi: 10.1016/j.juro.2012.12.112.
83. Juul KW, Malmberg A, van der Meulen E, Vande Walle J, Nørgaard JP. Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatremia in patients treated for nocturia. *Brit J Urol Int.* 2017;119:776–84. doi:10.1111/bju.13718.
84. Wada N, Numata A, Hou K, Watanabe M, Kita M, Matsumoto S i sur. Nocturia and sleep quality after transurethral resection of the prostate. *Int J Urol.* 2014;21(1):81–5. doi: 10.1111/iju.12185.
85. Miotla P, Cartwright R, Futyma K, Bogusiewicz M, Skorupska K, Winkler I i sur. Can botox improve night-time overactive bladder symptoms in women? *Neurourol Urodyn.* 2017;36(3):648–52. doi: 10.1002/nau.22983.
86. Engeler DS, Meyer D, Abt D, Müller S, Schmid HP. Sacral neuromodulation for the treatment of neurogenic lower urinary tract dysfunction caused by multiple sclerosis: a single-centre prospective series. *BMC Urol.* 2015;15:105. Published 2015 Oct 23. doi:10.1186/s12894-015-0102-x
87. Yu CC, Huang CY, Kuo WK, Chen CY. Continuous positive airway pressure improves nocturnal polyuria in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *Clin Interv Aging.* 2019;14:241–7. doi:10.2147/CIA.S193448.

88. Sengottayan VK, Vasudeva P, Dalela D. A novel approach to management of nocturia in patients with benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol.* 2009;25(2):280–1.
89. Drake MJ, Mills IW, Noble JG. Melatonin pharmacotherapy for nocturia in men with benign prostatic enlargement. *J Urol.* 2004;171(3):1199–202. doi: 10.1097/01.ju.0000110442.47593.ea
90. Fan Z, Wang Z, Deng J, Jiang Y. Jingui Shenqi pill for nocturia due to nocturnal polyuria: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(51):1–4. doi: 10.1097/MD.00000000000023742.
91. Bliwise DL, Wagg A, Sand PK. Nocturia: A Highly Prevalent Disorder With Multifaceted Consequences. *Urology.* 2019;133:3–13. doi: 10.1016/j.urology.2019.07.005.
92. Drangsholt S, Peyronnet B, Arcila-Ruiz M, Sussman RD, Palmerola R, Pape DR i sur. Nocturia in female patients: Current clinical features, treatment patterns and outcomes at a tertiary referral centre. *Arab J Urol.* 2019;17(1):82–6. doi: 10.1080/2090598X.2019.1589792.
93. Clemens JQ, Wiseman JB, Smith AR, Amundsen CL, Yang CC, Bradley MS i sur; LURN Study Group. Prevalence, subtypes, and correlates of nocturia in the symptoms of Lower Urinary Tract Dysfunction Research Network cohort. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(4):1098–1107. doi: 10.1002/nau.24338.
94. Soler R, Gomes CM, Averbek MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn.* 2018;37(4):1356–64. doi: 10.1002/nau.23446.
95. de Zambotti M, Forouzanfar M, Javitz H, Goldstone A, Claudatos S, Alschuler V i sur. Impact of evening alcohol consumption on nocturnal autonomic and cardiovascular function in adult men and women: a dose-response laboratory investigation. *Sleep.* 2021;44(1):zsaal135. doi: 10.1093/sleep/zsaa135.
96. Das RN, Grimmer-Somers KA. Fluid intake and voiding: habits and health knowledge in a young, healthy population. *Res Rep Urol.* 2012;4:9–15. doi: 10.2147/RRU.S27801.
97. Pesonen JS, Cartwright R, Vernooij RWM, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A i sur. The Impact of Nocturia on Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203(3):486–95. doi: 10.1097/JU.0000000000000463.
98. Przydacz M, Chlosta P. Nocturia at the Population Level in Poland: Prevalence, Bother, Quality of Life, and Treatment-Related Behavior. *Healthcare (Basel).* 2021;9(5):555. doi:10.3390/healthcare9050555.
99. Everaert K, Anderson P, Wood R, Andersson FL, Holm-Larsen T. Nocturia is more bothersome than daytime LUTS: Results from an Observational, Real-life Practice Database including 8659 European and American LUTS patients. *Int J Clin Pract.* 2018;72(6):e13091. doi: 10.1111/ijcp.13091.
100. Pesonen JS, Vernooij RWM, Cartwright R, Aoki Y, Agarwal A, Mangera A i sur. The Impact of Nocturia on Falls and Fractures: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020;203(4):674–83. doi: 10.1097/JU.0000000000000459.
101. Choi EPH, Wan EYF, Kwok JYY, Chin WY, Lam CLK. The mediating role of sleep quality in the association between nocturia and health-related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):181. doi:10.1186/s12955-019-1251-5
102. Fung CH, Vaughan CP, Markland AD, Huang AJ, Mitchell MN, Bliwise DL i sur. Nocturia is Associated with Poor Sleep Quality Among Older Women in the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(11):2502–9. doi: 10.1111/jgs.15027.
103. Worley SL. The Extraordinary Importance of Sleep: The Detrimental Effects of Inadequate Sleep on Health and Public Safety Drive an Explosion of Sleep Research. *Pharm Ther.* 2018;43(12):758–63.
104. Lichtenstein GR. The Importance of Sleep. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2015;11(12):790.
105. Trigg A, Andersson FL, Aldhouse NVJ, Bliwise DL, Kitchen H. Patients' Lived Experiences of Nocturia: A Qualitative Study of the Evening, the Night, and the Next Day. *Patient.* 2017;10(6):711–8. doi:10.1007/s40271-017-0241-0.
106. Coyne K, Zhou Z, Bhattacharyya S, Thompson C, Dhawan R, Versi E. The prevalence of nocturia and its effect on health-related quality of life and sleep in a community sample in the USA. *Brit J Urol Int.* 2003;92:948–54. doi: 10.1111/j.1464-410x.2003.04527.x
107. Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, i sur.; JACC Study Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep.* 2009;32(3):295–301. doi: 10.1093/sleep/32.3.295.
108. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:143–72. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115205.
109. Kim SY, Bang W, Kim MS, Park B, Kim JH, Choi HG. Nocturia Is Associated with Slipping and Falling. *PLoS One.* 2017;12(1):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0169690.
110. Yow HY, Tiong JLL, Mai CW, van der Werf E, Zainuddin Z, Toh CC i sur. Prevalence of nocturia among community-dwelling adults: a population-based study in Malaysia. *BMC Urol.* 2021;21:95. <https://doi.org/10.1186/s12894-021-00860-1>.
111. Weidlich D, Andersson FL, Oelke M, Drake MJ, Jonasson AF, Guest JF. Annual direct and indirect costs attributable to nocturia in Germany, Sweden, and the UK. *Eur J Health Econ.* 2017;18(6):761–71. doi: 10.1007/s10198-016-0826-x.
112. Holm-Larsen T. The economic impact of nocturia. *Neurourol Urodyn.* 2014;33(1):10–4. doi: 10.1002/nau.22593.
113. Dmochowski R, Brucker BM, Cole E, Kawahara S, Pulicharam R, Burk C i sur. Economic Burden of Illness in Adult Patients with Nocturia. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(5):593–604. doi: 10.18553/jmcp.2019.18067.
114. Jhaveri J, Gauthier-Loiselle M, Gagnon-Sanschagrin P, Wu EQ. The Economic Burden of Nocturia on the U.S. Health Care System and Society: A National Health and Nutrition Examination Survey Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(12):1398–408. doi: 10.18553/jmcp.2019.19191.
115. Elterman D, Van Asseldonk B. Nocturia and Nocturnal Polyuria: What Keeps the Urologist Awake at Night. *J Current Clin Care.* 2017;7:6–13.
116. Suman S, Robinson D, Bhal N, Fraser S, MacCormick A, Williams A i sur. Management of nocturia: overcoming the challenges of nocturnal polyuria. *Br J Hosp Med.* 2019;80(9):517–24. doi: 10.12968/hmed.2019.80.9.517.
117. Kass-Iliyya A, Hashim H. Nocturnal polyuria: Literature review of definition, pathophysiology, investigations and treatment. *J Clin Urol.* 2019;12(1):60–71. <https://doi.org/10.1177/2051415818756792>.
118. Monaghan TF, Weiss JB, Everaert K, Wein AJ. Pharmacologic management of nocturnal polyuria: a contemporary assessment of efficacy, safety, and progress toward individualized treatment. *Ther Adv Urol.* 2021;13:1–22. doi: 10.1177/1756287220988438.