

# Sigara ve Böbrek Fonksiyonları

Ahmet Dönder<sup>1</sup>, Ragıp Balahoroğlu<sup>1</sup>, Haluk Dülger<sup>2</sup>, Mehmet Ramazan Sekeroğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Van, Türkiye.

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Eur J Basic Med Sci 2014;4(1): 16-21

Received: 02-07-2013

Accepted: 17-04-2014

## Correspondence (Yazışma Adresi):

Ahmet Dönder,  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 65100. Van-Türkiye  
E-mail: ahmetdundar83@hotmail.com

## Smoking and Kidney Functions

### ABSTRACT

There exist various harmful substances in cigarette and in its smoke. Nicotine, taken as a result of active and second hand smoking, turns into "cotinine" with metabolite. Cigarette is known to have toxic effects on peripheral nervous system, cardiovascular system and endocrin system. Besides, it causes lung, larynx, kidney and urinary bladder and breast cancer. Some mechanisms of cigarette have been reported to cause renal damage. It increases blood pressure leading to the activation of acute sympatethic system. It causes the formation of oxidative stress. It brings about renal dysfunction affecting the structure and functions of kidney. It may cause renal dysfunction both in healthy individuals and in patients with hypertension and diabetes. As a result of this review, the active and passive smoking are discussed in a negative impact on renal function.

**Key words:** Renal damage, cigarette, microalbuminurea

### ÖZET

Sigara ve sigara dumanında çok sayıda zararlı madde bulunmaktadır. Aktif ve pasif sigara içiciliği ile vücuda alınan nikotin, metaboliti olan "kotinin"e dönüşür. Sigaranın periferik sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve endokrin sistem üzerine toksik etkileri bilinmektedir. Ayrıca, sigara kullanımı akciğer, larinks, böbrek, mesane ve meme kanserine neden olmaktadır. Sigaranın böbrek hasarı oluşturması ile ilgili olarak bilinen bazı mekanizmalar vardır. Sigara, akut sempatik sistemin aktivasyonuna yol açarak kan basıncını yükseltir. Oksidatif stresin oluşmasına neden olur. Sigara, böbreğin yapı ve fonksiyonlarını etkileyerek böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açar. Sigara, hem hipertansiyon, diyabet veya herhangi bir böbrek hastalığı olan bireylerde hem de sağlıklı bireylerde böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturabilir. Sonuç olarak bu derlemede; aktif ve pasif sigara içiciliğinin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Böbrek hasarı, sigara, mikroalbuminüri

## GİRİŞ

Tütün kullanımı tüm dünyada insan sağlığını tehdit eden en önemli etkenlerden biridir. Başta sigara olmak üzere tütün ürünlerinin kullanılması ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır (1). Sigaranın genel sağlık üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinmektedir. Sigara akciğer kanseri, kronik bronşit ve koroner kalp hastalıkları olmak üzere başlıca üç tip ölümcül hastalığa yol açmaktadır. Yapılan araştırmalara göre sigara kullanımının yaygın olduğu ülkelerde, akciğer kanserinin % 80-90'ından, kronik bronşit ve amfizem ölümlerinin % 75-90'ından koroner kalp hastalığı ölümlerinin % 25-30'undan sigaranın sorumlu olduğu düşünülmektedir (2). Sigara içimi ve onun metabolitlerine bağlı gelişen mesane ve böbrek kanserlerinin, bazı Avrupa ülkelerindeki erkeklerin % 40'ında ve Amerika Birleşik Devletlerindeki kadınların % 17'sinden fazlasında ölümlere neden olduğu bildirilmiştir (3).

Sigaranın yanması sonucunda yaklaşık olarak 4000 tane kimyasal bileşik oluşmaktadır ve bunların en az 40 tanesinin karsinojenik olduğu bilinmektedir. Sigara ve sigara dumanında çok sayıda zararlı kimyasal madde bulunmaktadır. Bu maddelerden birisi olan nikotin, aktif ve pasif sigara içimi ile vücuda alınabilir. Vücuda alınan nikotin, metaboliti olan "kötinin"e dönüşür ve bu şekilde idrarla dışarı atılır. Değişik şekillerde vücuda alınan nikotinin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkileri önemli olup, son zamanlardaki çalışmalarda nefrotoksisite ve nefropati ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır (4). Hipertansiyon ve tip-1 diyabet gibi hastalıklara bağlı renal yetmezlik sonucu gelişen mikroalbuminüri insidansındaki artışı nikotinin hızlandırdığı bilinmektedir (5). Bu derlemedeki amacımız sigara ve sigara dumanında bulunan zararlı maddelerin literatür bilgileri ışığında böbrek fonksiyonları üzerine olan zararlı etkilerini ve sigaranın indüklediği böbrek hasar patogenezi tartışmaktır.

### Sigaranın Oluşturduğu Böbrek Hasarının Patogenezi

Sigaranın böbrek hasarını oluşturması ile ilgili olarak bilinen bazı mekanizmalar vardır. Fakat sigaranın nefrotoksik etkiyi nasıl yaptığı tam olarak bilinmemektedir (6). Sigaranın böbrek hasarını oluşturması ile ilgili mekanizmalar hemodinamik mekanizma ve hemodinamik olmayan mekanizma olmak üzere iki alt grupta incelenmiştir (7).

## Hemodinamik mekanizma

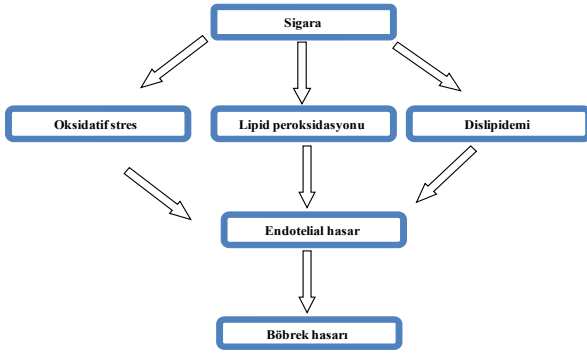
### Sempatik aktivite ve kan basıncında artış

Yirminci yüzyılda yapılan çalışmalarda sigaranın içerisinde bulunan nikotinin kısa zamanlı olarak kan basıncını ve kalp hızını arttırdığı ileri sürülmüştür. Nikotinsiz sigara içen kişilerde ise kan basıncında ve kalp hızında herhangi bir değişikliğin olmadığı belirtilmiştir (8). Sigaranın akut hemodinamik etkileri başlıca sempatik aktivasyon yoluyla ve vazopressin salınımıyla olmaktadır. Sigara içen primer hipertansiyonlu hastalarda ACTH ve kortizol salınımı artmaktadır (6). Sempatik aktivitenin artmasıyla böbrek yetmezliğinin ilerlemesi hızlanır. Böbrek hastalığı olan hastalarda sigara içimi periferel sempatik sinir uçlarını indükler ve katekolaminlerin salınımı artar ve böbreğe zarar verir. Böbreklere verilen bu zarar iki mekanizma ile olur. İndirekt olarak kan basıncının artması ve direkt olarak sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile oluşmaktadır (9,10).

Grassi ve ark. (11), nikotinin postganglionik sempatik sinir uçlarını direkt aktive ederek sempatik aktiviteyi arttırdığını göstermişlerdir. Sigara içenlerde tek bir sigara postganglionik sinir ağının fonksiyonunu anlamlı derecede azaltırken, epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonunu artırır. Bu yüzden nikotinin aktivasyonu adrenal medulla ve periferel sempatik sinir uçlarından katekolaminler salınır (12). Sigara ayrıca kan basıncı ritmini değiştirir. Hansen ve ark. (13), sigara içen sağlıklı kişilerde gece/gündüz sistolik/diastolik kan basıncı oranının sigara içmeyenlere göre düşük olduğunu ortaya koymuşlardır.

### Hemodinamik olmayan mekanizmalar

Böbrek hasarını indükleyici diğer bir mekanizma ise, lipoprotein metabolizmasıdır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sigara dumanının plazma lipoprotein ve yağ asiti değişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Sigara lipoprotein metabolizmasını etkilediğinden dolayı ateroskleroz oluşmaktadır (16). Sigara plazma HDL (yüksek yoğunluğa sahip lipoproteinler) konsantrasyonunu azaltırken, trigliserid ve LDL (düşük yoğunluğa sahip lipoproteinler) konsantrasyonunu arttırmaktadır. Sigara insanlardaki LDL dahil biyolojik komponentlerde oksidatif değişime neden olur. LDL'nin oksidatif değişimi, ateroskleroz oluşumunda anahtar bir rol alabilir (17).



Şekil 1: Sigara ve böbrek hasar patogenezi (20).

### Nitrik oksit

Sigara dumanının nitrik oksit oluşumunda inhibitör etkisi böbrek damar tonusunun artmasında hayati bir öneme sahiptir. Matsumoto ve ark. (18), tip-2 diyabetli hastalarda böbrek içerisinde arteriyel bir sıkışma olduğunda nitrik oksit yanıtının önemli olarak bozulduğunu belirtmişlerdir. Sigara içenlerde nitrik oksit tükenir ve mesangial hücre ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu artar.

### Endotelin sistemin aktivasyonu

Sigara farklı mekanizmalarla endotelin-1 sistemini aktive edebilir. Endotelin-1, anjiyotensin-II ve vasopressin tarafından direkt olarak aktive edilebilir (19). Endotelin-1 sisteminin aktivasyonu, nefrosekerozis ve glomeruloskerozis için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Endotelin-1'in konsantrasyonu sigara içenlerde artmaktadır (6).

### Glikozaminoglikanlar ve böbrek hasarı

Sigara, arteriyel duvarın esas bileşeni olan glikozaminoglikanlar (GAG) üzerinde potansiyel etkilere sahiptir. GAG'lar endotelial ve düz kas hücrelerinden sentezlenirler (21). Lipoproteinler ile etkileşime girerler ve ateroskleroiz patogeneziinde önemli rol alırlar (22). Ateroskleroiz gelişiminde ve arteriyel duvarda LDL birikmesinde rol oynarlar. Endotel ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve adhezyonu etkileyebilirler (23). GAG ve lipoprotein metabolizmasındaki etkileşiminden dolayı sigara, özellikle anyon yük yoğunluğunu etkileyerek GAG metabolizmasını etkiler (24). GAG'ların bazı enzim ak-

tiviteleri üzerinde önemli etkileri vardır. GAG'lar tirozin kinaz, protein kinaz C, fosfolipaz A2'yi inhibe eder (25). İnsan ve hayvan üzerinde yapılan çalışmalar, ateroskleroiz ve glomeruloskerozis oluşmasında benzer mekanizmaların işlediğini göstermiştir (26). Ateroskleroiz patogeneziinde bilinen faktörlerin çoğu glomeruloskerozis ve glomerüler hasarın ilerlemesinde önemli rol alır (27).

### Sigaranın böbrek fonksiyonları üzerine etkisi

Sigara akut sempatik sistemin aktivasyonuna yol açarak kan basıncını ve kalp hızını yükseltir. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile oksidatif stresi başlatarak endotelial hücre hasarına neden olur. Karbonmonoksit aracılığıyla hipoksi oluşturur. Nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyonu azaltırken, endotelin-1 konsantrasyonunu yükseltir, prostasiklin/tromboksan oranını değiştirir. Glomerüler filtrasyon hızını (GFH) ve böbrek kan akımını azaltarak böbrek damar direncini anlamlı derecede artırır. Arterlerde yapısal lezyonlar oluşturur. Sigara böbreğin yapı ve fonksiyonunu etkileyerek böbrek harabiyetine yol açar (28).

Sigaranın içinde bulunan nikotin dışındaki toksik maddeler de kronik tübüller hasara yol açabilir. Bu toksik maddelerden biri olan kadmiyumun (Cd) nefrotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Cd birikimi tübülointerstisyel nefrit gelişimine veya ilerlemesine neden olabilir. Sigara içenlerde, yüksek serum Cd seviyeleri tespit edilmiş ve bu kişilerin proksimal tübül fonksiyonlarındaki değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir (28).

### Genel popülasyonda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi

İdrar albumin konsantrasyonu sigara içenlerde önemli oranda artar. Janssen ve ark. (29), 28-75 yaş arası diyabetik ve hipertansiyonu olmayan kişilerde sigara içiciliğinin mikroalbumin oranıyla ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Halimi ve ark. (30), sigara içenlerde oluşan proteinürinin sigarayı bırakmakla düzelmeyeceğini belirtmişlerdir. Sigara sadece proteinüri/albuminüri konsantrasyonunu arttırmakla kalmaz, aynı zamanda böbrek fonksiyonlarını da etkileyebilir. Sigara içenlerde, kreatinin klirensinin sigara içmeyenlere göre azalmadığını ileri sürmüşlerdir. Kreatinin klirensinin özellikle fazla sigara içen erkeklerde arttığını ortaya koymuşlardır.

Klag ve ark. (31), yaptıkları epidemiyolojik çalışmada, sigara içen erkeklerde son dönem böbrek yetersizliği riskinin arttığını bulmuşlardır. Dülger ve ark. (32), ak-

tif sigara içicilerinde idrar mikroalbumin ve kreatinin seviyelerinin arttığını, idrar mikroalbumin/kreatinin oranının ise hem aktif hem de pasif içicilerde arttığını ve böylece böbreğin erken dönemde sigara içiminden etkilenerek glomerüler fonksiyonlarının bozulmasına yol açtığını belirtilmiştir.

#### **Pasif sigara içiciliğinin böbrekler üzerine etkisi**

Lhotta ve ark. (33) sigara içen kişilerde yaptıkları çalışmada, böbrek biyopsisi ile aldıkları numuneleri kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Küçük arterlerde miyointimal hiperplazi, glomerulosklerozis ve arterioler hyalinozisi oluştuğunu tespit etmişlerdir. Dünder ve ark. (34) yeni doğan farelerde yaptıkları çalışmada, pasif sigara içiciliğinin fare böbrekleri ve vücut gelişimi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu ileri sürmüşlerdir. Obert ve ark. (35) diyabet oluşturulan fareleri sekiz hafta süreyle sigara dumanına maruz bıraktıkları çalışmada, böbrek histopatolojisinde fibronektin ve mesengial hücre artışının olduğunu göstermişlerdir.

#### **Primer hipertansiyonlu hastalarda sigaranın böbrek fonksiyonları üzerine etkisi**

Hipertansiyona bağlı böbrek yetmezliği sonucu gelişen mikroalbuminüri prevelansındaki artışı nikotinin hızlandırdığı bilinmektedir. Sigara içilmesi hipertansif hastalarda hedef organ hasar riskini artırır. Esansiyel hipertansif hastalarda, sigaranın kullanımı kan basıncının kontrol altına alınmasını zorlaştırır. Ayrıca hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda, sigara içmeyen hipertansiflere göre mikroalbuminüri görülme sıklığı yaklaşık olarak iki kat daha fazladır (13).

Wachtell ve ark. (36) sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastalarda yaptıkları bir çalışmada, günde 20 taneden daha fazla sigara içenlerde, makroalbuminüri prevelansının 3.7 kat daha fazla olduğu, mikroalbuminüri görülme sıklığının hiç içmeyenlere göre 1.6 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Mimran ve ark. (37) sigara içen primer hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri görülme sıklığının sigara içmeyenlere göre iki kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Hogan ve ark. (38) hipertansiyonlu sigara içenlerde yaptıkları bir çalışmada, albuminüri ile sigara içimi arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ve bununda hipertansiyonlu bireylerde erken dönem böbrek hasarının bir habercisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Regalado ve ark. (39) hipertansiyonlu 51 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, kan basıncının kontrol altına alınması durumunda bile sigara

içilmesinin, böbrek hasarının gelişmesinde en güçlü bir etken olduğunu vurgulamışlardır. Sigara içiciliği ve böbrek fonksiyon bozukluğunun oluşmasında etnik köken bağımsız bir faktördür. Amerika da etnik kökene dayalı olarak yapılan prospektif bir çalışmada, 5730 siyah ve 6182 siyah olmayan primer hipertansiyonlu erkek bireylerde yaptıkları çalışmada sigara içiciliği ile son dönem böbrek yetmezliği arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (40).

#### **Böbrek hastalığı olanlarda sigaranın böbrek fonksiyonlarına etkisi**

##### **Diyabetik nefropati ve sigara**

Sigaranın böbrek hastalarındaki olumsuz etkilerini gösteren ilk çalışmalar tip-1 diyabete sahip olan hastalarda yapılmıştır. Yapılan retrospektif çalışmalarda tip-1 diyabete sahip olan hastalarda sigara içiciliğinin böbrek fonksiyonları üzerinde negatif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Bu konudaki ilk çalışma, sigara içenlerde diyabetik nefropati gelişmesinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğunun belirtildiği çalışmadır (41). Yapılan bu çalışmayı desteklemek için Telmer ve ark. (42), tip-1 diyabete sahip olan 668 hasta üzerinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda nefropati gelişme riskinin sigara içen tip-1 diyabetli hastalarda sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Orth ve Ritz (43) yaptıkları bir çalışmada, sigara içen tip-1 ve tip-2 diyabetli hastaların kreatinin klirensindeki azalmanın sigara içmeyenlere göre daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Diyabetli hastalarda sigaranın böbrek hastalıkları üzerindeki negatif etkileri hastaların yaşları ve sigarayı bırakmalarından bağımsız olduğu ileri sürülmüştür. Yaşları 30-40 arasında değişen tip-1 diyabeti olan orta yaşlı ve yaşı 25 olan tip-1 diyabetli gençler arasında yapılan çalışmada, her iki grup arasında albuminüri/proteinüri oranı ile sigara içiciliği arasında bir korelasyon bulunmuştur (44).

##### **Diyabetik olmayan böbrek hastalıkları ve sigara**

Sigaranın böbrek fonksiyonları üzerindeki negatif etkileri, diyabetik nefropati dışındaki diğer böbrek hastalıklarında da görülebilmektedir. Stengel ve ark. (45) kronik böbrek yetmezliğinin gelişimini değerlendirmek ve glomerulonefriti biyopsiyle kanıtlamak için 295 hastada yaptıkları çalışmada, sigara ve kronik böbrek yetmezliği arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır. Özellikle kırk yaşın üstündeki sigara içen hipertansif erkek hastalarda glomerulonefriti daha yük-

sek olarak bulmuşlardır. Samuelsson ve Atman (46) prospektif olarak primer böbrek hastalığı olan 73 hastada yaptıkları bir gözlem çalışmasında, 3.2 yılda aşırı sigara içen kişilerin hiç sigara içmeyenlere göre GFH oranında bir azalmanın olduğunu bulmuşlardır. Benck ve ark. (47), sigara içenlerde böbrek damarlarının büzülmesi sonucu olarak böbrek içi hemodinamiğin değişimiyle birlikte böbrek plazma akıntısında azalmaya neden olduğunu belirtmişler. Sigara içilmesinin böbrek transplantlı hastalarda da olumsuz etkileri vardır. Böbrek transplantlı hastalarda sigara içiciliği morbidite ve mortalite nedeni olan kardiyovasküler hastalıkların riskini arttırdığı bilinmektedir. Sung ve ark. (48) böbrek transplantlı 645 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sigara içilmesinin greft prognozunu olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir.

#### Sigaranın bırakılmasının böbrek fonksiyonları üzerine etkisi

Sigaranın indüklediği böbrek hasarı ve sigaranın bırakılmasıyla düzelmesi hakkında literatürde sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Chase ve ark. (49), tip-1 diyabet ve nefropatisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sigaranın bırakılmasıyla idrarla albumin atılımının anlamlı bir şekilde azaldığını ileri sürmüşlerdir. Gambaro ve ark. (50) tip-2 diyabeti olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sigaranın bırakılması ile renal hasarın bir belirteci olan idrar TGF  $\beta$ -1 düzeylerinin azaldığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; literatür bilgileri, aktif ve pasif sigara içiciliğinde toksik maddelerin böbreğin yapısını etkilediğini ve negatif etkilerinin olduğunu göstermektedir. Sigara, hipertansiyon, diyabet ve diğer böbrek hastalıklarında böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturabileceği gibi herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde de böbrek fonksiyon bozukluğu oluşturabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Beyer J, Waverly I. Tobacco control policy, strategies, successes and setbacks. *The World Bank* 2003; 1-12.
2. Pekşen Y. Sigara içiminin nedenleri, epidemiyolojisi, pasif içicilik. In: Tür A (ed). *Sigaranın sağlığa etkileri ve bırakma yöntemleri*. Logos 1995; 1-28.
3. Roszczenko A, Galazyn-Sidorczuk M, Brzoska MM, Moniuszko-Jakoniuk J, Zwierz K. Chosen parameters of the kidney function in smokers in relation to the exposure to cadmium. *Przegl Lek* 2004; 6: 348-50.
4. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res* 2006; 124: 261-8.
5. Hansen HP, Rossing K, Jacobsen P, Jensen BR, Parving HH. The acute effect of smoking on systemic haemodynamics, kidney and endothelial functions in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Scand J Clin Lab Invest* 1996; 56: 393-9.
6. Orth SR. Smoking-a renal risk factor. *Nephron* 2000; 86: 12-26.
7. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients-absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 226-36.
8. Aronow WS, Dendinger J, Rokaw SN. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high-, low-, and non-nicotine cigarettes A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1971; 74: 697-702
9. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotaly nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1469-78.
10. Orth SR, Viedt C, Ritz E. Adverse effects of smoking in the renal patient. *Tohoku J Ex Med* 2001; 194: 1-15.
11. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248-53.
12. Haass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 10: 657-65.
13. Hansen KW, Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Night blood pressure and cigarette smoking: disparate association in healthy subjects and diabetic patients. *Blood Press* 1994; 3: 381-8.
14. Noronha-Dutra AA, Epperlein MM, Woolf N. Effect of cigarette smoking on cultured human endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 774-8.
15. Mimic-Oka J, Simic T, Djukanovic L, Reljic Z, Davicevic Z. Alteration in plasma antioxidant capacity in various degrees of chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1999; 51: 233-41.
16. Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983; 1;52: 675-80.
17. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med* 1992; 43: 219-25.
18. Matsumoto N, Ishimura E, Taniwaki H, et al. Smoking and proteinuria impair vasodilatory response of intrarenal arteries to nitroglycerine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17: 608-13.
19. Emori T, Hirata Y, Ohta K, Shichiri M, Marumo F. Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 14; 160:93-100.
20. Nasr MA, El-Gowilly SM, El-Mas MM. Comparable renovascular protective effects of moxonidine and simvastatin in

- rats exposed to cigarette smoke. *Vascul Pharmacol* 2010; 53: 53-60.
21. Schmidt A, Bunte A, Buddecke E. Proliferation-dependent changes of proteoglycan metabolism in arterial smooth muscle cells. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1987; 368: 277-84.
  22. Camejo G, Acquatella H, Lalaguna F. The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. An additional risk factor? *Atherosclerosis* 1980; 36: 55-65.
  23. Massy ZA, Keane WF. Pathogenesis of atherosclerosis. *Semin Nephrol* 1996; 16: 12-20.
  24. Humphries DE, Lee SL, Fanburg BL, Silbert JE. Effects of hypoxia and hyperoxia on proteoglycan production by bovine pulmonary artery endothelial cells. *J Cell Physiol* 1986; 126: 249-53.
  25. Gambaro G, Baggio B. Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 762-4.
  26. Diamond JR. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1991; 31: 29-34.
  27. Baylis C, Schmidt R. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996; 16: 265-76.
  28. Fels LM. Risk assesment of nephrotoxicity of cadmium. *Ren Fail* 1999; 21: 275-28157.
  29. Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, De Zeeuw D, de Jong PE. Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1107-10.
  30. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1285-92.
  31. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
  32. Dülger H, Dönder A, Şekeroğlu MR, Erkoç R, Özbay B. Investigation of the relationship between serum levels of cotinine and the renal function in active and passive smokers. *Ren Fail* 2011; 33: 475-9.
  33. Lhotta K, Rumpelt HJ, König P, Mayer G, Kronenberg F. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int* 2001; 61: 648-54.
  34. Dündar M, Kocak I, Culhacı N. Effects of long term passive smoking on the diameter of glomeruli in rats: histopathological evaluation. *Nephrology* 2004; 9: 53-7.
  35. Obert DM, Hua P, Pilkertom ME, Feng W, Jaimes EA. Environmental tobacco smoke furthers progression of diabetic nephropathy. *Am J Med Sci* 2011; 341: 126-30.
  36. Wachtell K, Olsen MH, Dahlof B, et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: The Life Study. *J Hypertension* 2002; 20: 405-12.
  37. Mimran A, Ribstein J, Du Cailar G. Microalbuminuria in essential hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1999; 8: 59-363.
  38. Hogan SL, Vupputuri S, Guo X, et al. Association of cigarette smoking with albuminuria in the United States: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ren Fail* 2007; 29: 133-42.
  39. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 687-94.
  40. Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587-94.
  41. Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978; 1: 146-9.
  42. Telmer S, Christiansen JS, Andersen AR, Nerup J, Deckert T. Smoking habits and prevalence of clinical diabetic microangiopathy in insulin-dependent diabetics. *Acta Med Scand* 1984; 215: 63-8.
  43. Orth SR, Ritz E. The renal risks of smoking: an update. *Kidney Int* 2002; 51: 1669-77.
  44. Borch-Johnsen K, Nissen H, Henriksen E, et al. The natural history of insulin-dependent diabetes mellitus in Denmark: 1. Long-term survival with and without late diabetic complications. *Diabet Med* 1987; 4: 201-10.
  45. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
  46. Samuelsson O, Attman PO. Is smoking a risk factor for progression of chronic renal failure? *Kidney Int* 2000; 58: 2597.
  47. Benck U, Clorius JH, Zuna I, Ritz E. Renal hemodynamic changes during smoking, Effects of adrenoreceptor blockade. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1010-18.
  48. Sung RS, Althoen M, Howell TA, Ojo AO, Merion RM. Excess risk of renal allograft loss associated with cigarette smoking. *Transplantation* 2001; 71: 1752-7.
  49. Chase HP, Garg SK, Marshall G, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614-7.
  50. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14: 337-42.