

Hubungan Kadar *Urine Transforming Growth Factor-β₁* dengan Rasio Albumin Kreatinin Urin dan Nilai Laju Filtrasi Glomerulus pada Pria Perokok

¹Yuswanto Setyawan
²Emma S. Moeis
²Maarthen C. P. Wongkar

¹RSAL Dr. Ramelan Surabaya

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: yuswanto_setyawan@yahoo.com

Abstract: Smoking can augment the risk for kidney disease by increasing the expression of Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1) in the kidneys (uTGF- β_1). Early glomerular dysfunction in smokers can be evaluated by measuring albuminuria (urine albumin-to-creatinine ratio/uACR), which generally appears before a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR). This study was aimed to determine the relationship between smoking and the level of eGFR through changes in levels of uTGF- β_1 and uACR among male smokers compared to non-smokers. This was an observational analytical study with a cross-sectional design conducted at Pineleng Subdistrict, Manado. Subjects of this study were 80 males (40 smokers and 40 non-smokers). The results showed significant differences in levels of uTGF- β_1 and uACR among smokers compared to non-smokers (P values 0.003 and 0.012). The correlation test showed significant correlations between the increase in uACR levels and the decrease in eGFR levels ($P = 0.019$), as well as the duration of smoking and the increase in uTGF- β_1 levels ($P = 0.000$). There was no significant association ($P = 0.470$) between smoking and the risk of decreased eGFR level (PR = 0.704). Therefore, smoking cannot be used as a predictor of eGFR decline. **Conclusion:** There were no correlations between uTGF- β_1 and uACR as well as uTGF- β_1 and eLFG.

Keywords: Urine Transforming Growth Factor- β_1 , uACR, GFR, smokers

Abstrak: Merokok dapat meningkatkan risiko penyakit ginjal melalui peningkatan ekspresi *Transforming Growth Factor-β₁* (TGF- β_1) pada ginjal (uTGF- β_1). Gangguan glomerular dini pada perokok dapat dievaluasi dengan pengukuran albuminuria (rasio albumin kreatinin urin/RAKU), yang umumnya muncul sebelum terjadi penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan merokok dengan nilai eLFG melalui perubahan kadar uTGF- β_1 dan RAKU pada pria perokok dibanding non-perokok. Jenis penelitian ialah observasional analitik dengan desain potong lintang yang dilaksanakan di Kecamatan Pineleng, Manado. Subyek penelitian yaitu 80 pria (40 perokok dan 40 non-perokok). Hasil penelitian menunjukkan perbedaan bermakna kadar uTGF- β_1 dan RAKU antara perokok dibanding non-perokok ($P = 0,003$ dan $0,012$). Terdapat hubungan bermakna ($P = 0,470$) antara merokok dan risiko penurunan eLFG (PR = $0,704$). Tidak terdapat perbedaan eLFG antara subyek perokok dan non-perokok. Tidak terdapat hubungan antara kadar uTGF- β_1 dan RAKU. Tidak terdapat hubungan antara kadar uTGF- β_1 dan nilai eLFG. Terdapat hubungan bermakna antara lama merokok dan peningkatan kadar uTGF- β_1 , namun tidak terdapat hubungan antara lama merokok dengan RAKU dan nilai eLFG. Peningkatan RAKU pada perokok berkorelasi dengan peningkatan nilai eLFG. Karena itu merokok tidak dapat digunakan sebagai prediktor penurunan eLFG. **Simpulan:** Tidak terdapat hubungan antara kadar uTGF- β_1 baik dengan RAKU maupun nilai eLFG.

Kata kunci: *Urine Transforming Growth Factor-β₁*, RAKU, LFG, perokok

Merokok didefinisikan sebagai mengonsumsi setidaknya satu batang rokok per hari selama enam bulan atau lebih. Perokok aktif yaitu individu yang merokok selama lima tahun terakhir sedangkan perokok berat yaitu individu yang merokok ≥ 20 batang/hari.^{1,2} *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa 5,4 juta kematian pada tahun 2004 dan seratus juta kematian selama abad ke-20 disebabkan karena rokok.³

Merokok dapat meningkatkan risiko penyakit ginjal. Pada individu dengan diabetes melitus (DM), merokok tampaknya merupakan faktor risiko independen untuk nefropati serta mempercepat laju perkembangan gagal ginjal. Pada pasien hipertensi, merokok secara independen meningkatkan risiko albuminuria dan menyebabkan penurunan fungsi ginjal. Albuminuria merupakan penanda awal penyakit glomerular, umumnya muncul sebelum terjadi penurunan estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG).⁴ Albuminuria diukur dengan rasio albumin kreatinin urin (RAKU) menggunakan sampel urin sesaat.⁵ Peran merokok pada penyakit ginjal primer kurang dikenal, namun penelitian telah menunjukkan hubungan antara merokok dengan perkembangan proteinuria pada pasien dengan penyakit ginjal polikistik dan penurunan fungsi ginjal pada pasien dengan lupus nefritis, penyakit ginjal polikistik, dan glomerulonefritis.³

Hubungan antara merokok dan penyakit ginjal belum sepenuhnya dipahami, diduga berkaitan dengan mekanisme hemodinamik dan non-hemodinamik. Mekanisme hemodinamik melibatkan pengaktifan sistem saraf simpatik dengan manifestasi peningkatan tekanan darah dan frekuensi denyut jantung sedangkan mekanisme non-hemodinamik dihubungkan dengan efek toksik dari rokok terhadap endotel yang menyebabkan disfungsi sel endotel, efek tubulotoksik melalui gangguan pada fungsi tubulus, serta proliferasi dan akumulasi matriks sel otot polos vaskuler, sel endotel, dan sel mesangial; salah satu sitokin yang berperan ialah *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β).⁶

Transforming Growth Factor Beta 1 merupakan sitokin imunoregulator (anti-inflamasi) yang penting, disekresi dalam bentuk inaktif (*latent*), dan membutuhkan proses tertentu untuk berubah menjadi bentuk biologis aktif.⁷ Paparan asap rokok terhadap sel mesangial ginjal akan meningkatkan ekspresi TGF- β ₁ pada ginjal yang terukur sebagai urine TGF- β ₁ (uTGF- β ₁). Sitokin ini merupakan faktor utama yang berperan dalam perkembangan fibrosis pada ginjal.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek mekanisme non-hemodinamik dari merokok terhadap fungsi ginjal melalui uTGF- β ₁, RAKU, dan eLFG.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan studi potong lintang, dilaksanakan di Kecamatan Pineleng, Manado selama kurun waktu tiga bulan (sejak bulan Januari 2015 sampai Maret 2015).

Subyek penelitian ialah 40 pria perokok dan 40 pria non-perokok yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini ialah: 1) usia 30-50 tahun, 2) merokok sigaret lebih dari 20 batang per hari, 3) merokok selama lima tahun terakhir, dan 4) bersedia mengikuti penelitian serta menandatangani surat persetujuan (*informed consent*), sedangkan kriteria eksklusi ialah: 1) adanya penyakit penyerta seperti hipertensi, DM, obesitas sentral, dislipidemia, infeksi saluran kemih (ISK), batu saluran kemih, penyakit jantung kongestif, dan keganasan, 2) sedang mengonsumsi *angiotensin converting enzyme inhibitors* (ACE-I), *angiotensin receptor blockers* (ARB), obat anti inflamasi non steroid (OAINS), steroid, antioksidan, dan vitamin C.

Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan program SPSS versi 20. Uji statistik yang digunakan ialah uji normalitas data Kolmogorov-Smirnov serta uji Mann-Whitney untuk menilai adanya perbedaan kadar uTGF- β ₁, RAKU, dan nilai eLFG pada subyek pria perokok dibanding non-perokok. Untuk menilai

hubungan-hubungan antara kadar uTGF- β_1 dan RAKU; kadar uTGF- β_1 dan nilai eLFG; RAKU dan nilai eLFG; lama merokok dan kadar TGF- β_1 ; serta hubungan RAKU dan nilai eLFG digunakan uji korelasi Spearman. Analisis untuk mengetahui faktor risiko digunakan uji χ^2 dan nilai *prevalence ratio* (PR). Batas kemaknaan yang digunakan ialah $P < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Selama kurun waktu penelitian Januari-Maret 2015 terdapat 80 orang subyek penelitian, terdiri dari 40 pria perokok dan 40 pria non perokok (Tabel 1).

Kadar uTGF- β_1 dan RAKU pada subyek perokok lebih tinggi secara bermakna dibanding subyek non-perokok, sedangkan nilai eLFG tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara subyek perokok dibanding non-perokok (Tabel 2).

Didapatkan hubungan linier negatif tidak bermakna antara kadar uTGF- β_1 dan RAKU pada subyek perokok serta hubungan linier positif untuk subyek non perokok. Terdapat hubungan linier positif

tidak bermakna antara kadar uTGF- β_1 dan eLFG, baik pada subyek perokok dan non perokok (Tabel 3).

Hasil uji juga menunjukkan bahwa terdapat hubungan linier positif bermakna antara peningkatan RAKU dengan peningkatan nilai eLFG pada subyek perokok, sebaliknya pada subyek non-perokok didapatkan hubungan linier negatif tidak bermakna (Tabel 4).

Uji korelasi Spearman menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara lama merokok dengan peningkatan RAKU dan penurunan nilai eLFG namun terdapat hubungan bermakna antara lama merokok dan peningkatan kadar uTGF- β_1 (Tabel 5).

Uji regresi logistik bivariat menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara merokok dan risiko penurunan eLFG, nilai PR = 0,704 (IK 95% 0,272 – 1,823) (Tabel 6).

Uji hubungan antara jumlah batang rokok (dalam tahun) dan kadar uTGF- β_1 menggunakan uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat hubungan korelasi linier positif kuat dan bermakna (Tabel 7).

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Karakteristik	Perokok (n=40)				Non perokok (n=40)				Kemaknaan
	Minimal	Maksimal	Rerata	Simpang baku	Minimal	Maksimal	Rerata	Simpang baku	
Umur (tahun)	30	50	40,40	6,519	30	50	40,05	5,538	0,647
Lama merokok (tahun)	5	36	11,75	8,120	--	--	--	--	--
Jumlah batang/hari	20	48	26,55	6,453	--	--	--	--	--
TDS (mmHg)	90	130	114,75	12,192	90	130	111,50	13,502	0,295
TDD (mmHg)	60	80	74,50	6,385	60	80	73,00	7,232	0,372
Lingkar pinggang (cm)	68	89	80,40	5,930	68	88	79,18	6,059	0,344
Glukosa (mg/dl)	73	118	89,23	8,383	57	101	81,33	9,712	0,000
Kolesterol total (mg/dl)	128	236	173,85	22,262	111	213	164,90	22,918	0,080
Kolesterol HDL (mg/dl)	41	83	51,98	8,839	41	68	50,63	7,648	0,482
Kolesterol LDL (mg/dl)	76	158	111,23	21,491	44	147	104,38	23,124	0,174
Trigliserida (mg/dl)	36	197	90,30	30,010	32	181	78,20	31,034	0,041
Rasio kolesterol	2,40	4,50	3,42	0,586	2,20	4,50	3,31	0,624	0,451
uTGF- β_1 (ng/ml)	8,21	294,87	30,98	50,53	8,47	28,02	10,77	3,25	0,003
RAKU (mg/mmol)	0	84	7,20	15,55	0	53	3,85	8,44	0,012
eLFG (ml/menit)	62	119	98,05	13,68	57	117	97,40	12,71	0,985

n = jumlah sampel penelitian; TDS = tekanan darah sistolik; TDD = tekanan darah diastolik.

Tabel 2. Hasil analisis perbedaan kadar uTGF- β_1 , RAKU, dan nilai eLFG pada subyek perokok dibanding non-perokok

Karakteristik	Perokok (n=40)		Non perokok (n=40)		P
	Rerata	Simpang baku	Rerata	Simpang baku	
Kadar uTGF- β_1 (ng/ml)	30,98	50,53	10,77	3,25	0,003
RAKU (mg/mmol)	7,20	15,55	3,85	8,44	0,012
Nilai eLFG (ml/menit)	98,05	13,68	97,40	12,71	0,985

Tabel 3. Hasil analisis hubungan antara Kadar uTGF- β_1 dan RAKU pada subyek perokok dan non-perokok

Hubungan variabel	Perokok (n=40)		Non perokok (n=40)	
	r	P	r	P
uTGF- β_1 – RAKU	-0,038	0,818	0,211	0,190
uTGF- β_1 – eLFG	0,116	0,477	0,156	0,337

Tabel 4. Hasil analisis hubungan antara RAKU dan nilai eLFG pada subyek perokok dan non-perokok

Hubungan variabel	Perokok (n=40)		Non-perokok (n=40)	
	r	P	r	P
RAKU – eLFG	0,370	0,019	-0,229	0,154

Tabel 5. Hasil analisis hubungan antara lama merokok dengan kadar uTGF- β_1 , RAKU, dan nilai eLFG

Hubungan variabel	r	P
Lama merokok – uTGF- β_1	0,776	0,000
Lama merokok – RAKU	0,120	0,461
Lama merokok – eLFG	0,089	0,585

Tabel 6. Faktor risiko merokok terhadap penurunan nilai eLFG

Nilai eLFG	Perokok (n = 40)	Non-perokok (n = 40)	p	PR	95% Interval Kepercayaan
Normal	26	29	0,470	0,704	0,272 – 1,823
Turun	14	11			

Tabel 7. Hasil analisis hubungan antara jumlah batang rokok dengan kadar uTGF- β_1 , RAKU, dan nilai eLFG

Hubungan variabel	r	P
Jumlah batang rokok – uTGF- β_1	0,746	0,000
Jumlah batang rokok – RAKU	0,113	0,488
Jumlah batang rokok – eLFG	-0,094	0,563

BAHASAN

Merokok dapat menyebabkan terjadinya kerusakan ginjal dengan mekanisme yang diyakini sangat kompleks. Paparan sel mesangial ginjal terhadap asap rokok akan meningkatkan ekspresi TGF- β_1 pada ginjal, yang terukur sebagai uTGF- β_1 . Sitokin ini

merupakan faktor utama yang berperan pada perkembangan fibrosis di ginjal. Ekspresi TGF- β_1 yang meningkat diketahui menginduksi terjadinya proteinuria/albuninuria, *podocyte foot process effacement*, penurunan ekspresi nefrin, serta nefrinuria.⁸ Substansi dari asap rokok juga

menginduksi produksi spesies oksigen reaktif dan nitrogen (stres oksidatif), meningkatkan ekspresi gen proinflamasi, yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel.⁸ Disfungsi endotel secara langsung dapat menyebabkan gangguan fungsi ginjal, yang ditunjukkan dengan penurunan eLFG.⁹ Secara langsung, paparan asap rokok dapat pula menyebabkan kerusakan jaringan tubule-interstitial ginjal dengan manifestasi peningkatan konsentrasi albumin dalam urin.^{8,10} Peningkatan RAAS dijumpai pula pada perokok kronis. Angiotensin II yang terbentuk selanjutnya mempengaruhi tonus arteriol glomerulus aferen dan eferen (terutama vasokonstriksi arteriol eferen), berpengaruh langsung pada sel mesangial dan memengaruhi permeabilitas glomerulus. Efek keseluruhan berupa peningkatan tekanan glomerulus dan ultrafiltrasi dari plasma protein sehingga menyebabkan terjadinya albuminuria yang selanjutnya akan meningkatkan reabsorpsi protein pada tubulus sehingga merangsang kaskade reaksi biologik yang berakibat peningkatan sekresi zat vasoaktif dan mediator-mediator proinflamasi.¹¹

Analisis karakteristik subyek penelitian menunjukkan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna pada usia subyek, TDS dan TDD, LP, kadar kolesterol total, kadar kolesterol HDL, kadar kolesterol LDL dan rasio kolesterol antara kelompok subyek pria perokok dibandingkan dengan kelompok subyek non perokok. Terdapat perbedaan bermakna kadar glukosa dan trigliserida darah pada subyek perokok dibandingkan dengan subyek non perokok. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Rasouli et al.¹² yang menunjukkan bahwa konsumsi rokok, terutama perokok berat, meningkatkan risiko peningkatan glukosa darah terkait dengan DM. Peningkatan risiko ini dapat berhubungan dengan gangguan sensitivitas insulin, peningkatan inflamasi sistemik, gangguan pada fungsi pankreas dan sel beta. Hasil ini dikonfirmasi juga oleh penelitian oleh Seet et al.¹³ yang menyatakan bahwa didapatkan prevalensi risiko

terjadinya sindrom metabolik yang lebih tinggi pada perokok dibandingkan dengan non perokok. Peningkatan risiko ini ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida darah dan penurunan kadar kolesterol HDL. Peningkatan kadar trigliserida yang signifikan pada perokok, dijumpai pada penelitian ini.

Peningkatan kadar uTGF- β_1 pada perokok sesuai pada penelitian dengan hewan coba yang dilakukan oleh Elliot et al.¹⁴ yang menunjukkan bahwa ekspresi TGF- β_1 meningkat pada glomerulus setelah paparan hewan coba dengan asap rokok. Peningkatan ekspresi TGF- β_1 lokal di ginjal selanjutnya dapat menginduksi akumulasi matriks ekstrasel dan penurunan produksi matriks metaloproteinase. Peningkatan TGF- β_1 di ginjal ini juga telah dilaporkan memiliki kaitan erat dengan stres oksidatif pada DM dan merokok.^{14,15} Peningkatan albuminuria yang terukur sebagai RAKU pada perokok seperti didapatkan dalam penelitian ini, sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Pinto Sietsma et al.¹⁶ yang menyatakan bahwa merokok berhubungan dengan albuminuria dan gangguan fungsi ginjal. Hasil ini sejalan pula dengan penelitian oleh Hogan et al.¹⁷ yang juga mendapatkan bahwa albuminuria terkait dengan paparan asap rokok, baik perokok aktif maupun pasif. Beberapa penelitian melaporkan bahwa merokok berhubungan dengan penurunan eLFG, namun penelitian lainnya melaporkan peningkatan eLFG pada perokok dibanding dengan non-perokok.¹⁸ Albuminuria merupakan penanda awal penyakit glomerular, dan umumnya muncul sebelum terjadi penurunan eLFG.¹⁹ Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna nilai eLFG antara subyek perokok dibanding dengan non perokok. Hal ini mungkin disebabkan karena albuminuria pada kelompok perokok belum menyebabkan terjadinya penurunan eLFG.

Ekspresi TGF- β_1 yang meningkat diketahui menginduksi proteinuria/albuminuria.⁸ Tidak terdapatnya hubungan antara kadar uTGF- β_1 dengan RAKU mungkin disebabkan karena terdapat mekanisme lain

yang dapat meningkatkan RAKU selain melalui peningkatan kadar TGF- β ₁, seperti stres oksidatif, peningkatan ekspresi gen proinflamasi, dan sebagainya.⁸ Adanya hubungan linier negatif tidak bermakna antara kadar uTGF- β ₁ dengan RAKU pada subyek pria perokok disebabkan karena sebagian besar TGF- β ₁ laten diaktifkan sedikit demi sedikit pada inflamasi kronis.¹⁸ Tidak terdapat hubungan antara kadar uTGF- β ₁ dengan eLFG kemungkinan disebabkan karena pada subyek perokok yang terlibat dalam penelitian ini belum terjadi penurunan eLFG. Hubungan bermakna antara RAKU dan nilai eLFG pada penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Sauriasari et al.²⁰ yang mendapatkan bahwa gangguan fungsi ginjal dini pada subyek perokok sehat ditandai dengan peningkatan eLFG dan peningkatan proteinuria.

Tidak terdapat hubungan antara lama merokok dengan eLFG kemungkinan disebabkan karena pada subyek perokok yang terlibat dalam penelitian ini belum terjadi penurunan eLFG. Belum didapatkan penelitian serupa mengenai hubungan antara lama merokok dengan kadar uTGF- β ₁ dan RAKU.

Hasil uji regresi logistik bivariat menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara merokok dengan risiko penurunan eLFG. Dapat diartikan bahwa merokok tidak dapat digunakan sebagai prediktor penurunan eLFG. Hal ini mungkin disebabkan karena albuminuria pada kelompok perokok belum menyebabkan terjadinya penurunan eLFG sehingga merokok tidak dapat digunakan sebagai prediktor penurunan eLFG.

SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara kadar uTGF- β ₁ baik dengan RAKU maupun nilai eLFG pada pria perokok.

Terdapat peningkatan RAKU dan kadar uTGF- β ₁ pada perokok namun tidak terdapat perbedaan eLFG antara pria perokok dan non-perokok. Terdapat hubungan bermakna antara lama merokok dan peningkatan kadar uTGF- β ₁, namun

tidak terdapat hubungan antara lama merokok dengan RAKU dan nilai eLFG. Peningkatan RAKU pada perokok berkorelasi dengan peningkatan nilai eLFG.

SARAN

Perlunya penelitian serupa dengan durasi lama merokok yang lebih panjang untuk mengetahui perubahan fungsi ginjal pada perokok, serta perlunya penelitian lanjutan untuk melihat faktor lain yang berperan terhadap eLFG.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Yacoub R, Habib H, Lahdo A, Ali RA, Varjabedian L, Atalla G.** Association between smoking and chronic kidney disease: a case control study. *BMC Public Health*. 2010; 10:731.
2. **Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Richter KP, Mayo MS, Resnicow K.** Differences among African American light, moderate, and heavy smokers. *Nicotine Tob Res*. 2001;3(1):45-50.
3. **Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG.** Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2178-85.
4. **Marks SD, Williams, SJ, Tullus K, Sebire NJ.** Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 is predictive of poor renal prognosis in paediatric lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3521-6.
5. **Kashif W, Siddiqi N, Dincer HE, Dincer AP, Hirsch S.** Proteinuria: how to evaluate an important finding. *Clev Clin J Med*. 2003;70(6):535-47.
6. **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.
7. **Ravinal RC, Costa RS, Coimbra TM, Dantas M, Reis MA.** Mast cells, TGF- β ₁ and myofibroblasts expression in lupus nephritis outcome. *Lupus*. 2005;14:814-21.
8. **Halmi R.** Role of cigarette smoke in chronic kidney diseases (PhD. theses).

- Hungary: Faculty of Medicine University of Pécs; 2013.
9. **Stam F, Guldener C, Becker A, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM.** Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: The Hoorn study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:537-45.
 10. **Orth SR.** Effects of smoking on systemic and intrarenal hemodynamics: influence on renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:S58-S63.
 11. **Petrovic D, Stojimirovic B.** Proteinuria as a risk factor for the progression of chronic renal disease. *Vojnosanit Pregl.* 2008;65(7):552-8.
 12. **Rasouli B, Grill V, Midthjell K, Ahlbom A, Andersson T, Rarlsson S.** Smoking is associated with reduced risk of autoimmune diabetes in adults contrasting with increased risk in overweight men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36: 604-10.
 13. **Seet RC, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM, et al.** Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis.* 2012;224:195-200.
 14. **Elliot SJ, Karl M, Berho M, Xia X, Pereria-Simon S, Espinosa-Heidmann D, et al.** Smoking induces glomerulosclerosis in aging estrogen-deficient mice through cross-talk between TGF- β 1 and IGF-I signaling pathways. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17:3315-24.
 15. **Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, Seipel T, Khanna A, Harrist R, et al.** Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *AJMS.* 2004;327(2):57-67.
 16. **Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen W, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE.** Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med.* 2000; 133(8):585-91.
 17. **Hogan SL, Vupputuri S, Guo X, Cai J, Colindres RE, Heiss G, Coresh J.** Association of cigarette smoking with albuminuria in the United States: the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ren Fail.* 2007; 29(2):133-42.
 18. **Hammad AM, Youssef HM, Arman MM.** Transforming growth factor beta 1 in children with systemic lupus erythematosus: a possible relation with clinical presentation of lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15:608-12.
 19. **Evans NJ, Gilpin E, Pierce JP, Burns DM, Borland R, Johnson M, et al.** Occasional smoking among adults: Evidence from the California Tobacco Survey. *Tobacco Control.* 1992;1:169-75.
 20. **Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho BL, Kim S.** The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res.* 2009; 32: 214-219.