

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

ORTH SR, RITZ E

*Rauchen - ein verkannter Risikofaktor für die Progredienz
primärer und sekundärer Nierenkrankheiten*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (2), 22-35*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

RAUCHEN – EIN VERKANNTER RISIKOFAKTOR FÜR DIE PROGREDIENZ PRIMÄRER UND SEKUNDÄRER NIERENKRANKHEITEN

Summary

One of the most important tasks of clinical and experimental nephrology is to identify risk factors of progression of renal failure. Diabetologists were the first to recognize that smoking is a renal risk factor: in type 1 as well as type 2 diabetes smoking (i) increases the risk of development of nephropathy and (ii) nearly doubles the rate of progression to end-stage renal failure. There is increasing evidence that smoking is a risk factor independent of the underlying renal disease. A retrospective multicenter European case-control study showed, that smoking is an

independent risk factor for end-stage renal failure in patients with inflammatory and non-inflammatory renal disease, ie, IgA-glomerulonephritis and polycystic kidney disease. The pathogenesis of the smoking-related renal damage is largely unknown. The intermittent increase in blood pressure during smoking seems to play a major role in causing renal damage, but further potential pathomechanisms are presumably also operative. Smoking as a renal risk factor is of great interest to the diabetologists as well as to the nephrologists, but unfortunately so far this information had little impact on patient management.

EINLEITUNG

Die Behandlung der terminalen Niereninsuffizienz belastet das Gesundheitsbudget trotz der relativ kleinen Patientenzahl überproportional. Die Inzidenz der terminalen Niereninsuffizienz hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen, was auf die Zunahme der terminalen Niereninsuffizienz infolge diabetischer Nephropathie zurückzuführen ist. Eines der wichtigsten Ziele der klinischen und experimentellen Nephrologie ist es daher, Risikofaktoren zu identifizieren, die das Fortschreiten ins Stadium der terminalen Niereninsuffizienz beschleunigen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wichtigste Aufgabe der klinischen und experimentellen Nephrologie ist es, Risikofaktoren und pathogenetische Mechanismen aufzuklären, die das Fortschreiten von Nierenerkrankungen zur terminalen Niereninsuffizienz begünstigen. Diabetologen kommt das Verdienst zu, als erste erkannt zu haben, daß Rauchen für den Diabetiker einen bedeutenden renalen Risikofaktor darstellt. So ist seit längerem bekannt, daß Rauchen – sowohl bei Typ 1 als auch Typ 2-Diabetes – nicht nur die Entstehung der diabetischen Nephropathie begünstigt, sondern auch die Geschwindigkeit des Fortschreitens zur terminalen Niereninsuffizienz nahezu verdoppelt. Inzwischen häufen sich die Hinweise, daß Rauchen generell ein Risikofaktor auch für nichtdiabetische Nierenerkrankungen

ist. In einer retrospektiven multizentrischen Europäischen Fall-Kontroll-Studie konnte gezeigt werden, daß Rauchen bei Patienten mit entzündlicher bzw. nichtentzündlicher primärer Nierenerkrankung (IgA-Glomerulonephritis bzw. Zystennieren) ein unabhängiger Risikofaktor für das Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz ist. Die Pathogenese der durch Rauchen induzierten Nierenschädigung ist weitgehend unklar. Der akuten Blutdrucksteigerung während des Rauchens kommt vermutlich eine wesentliche Rolle zu, aber zusätzliche potentielle Schädigungsmechanismen werden ebenfalls diskutiert. Nach der aktuellen Datenlage ist Rauchen als renaler Risikofaktor für den Diabetologen und Nephrologen von großer Relevanz. Dies wird bislang in der Patientenführung noch nicht ausreichend umgesetzt.

Im folgenden soll auf einen bis heute wenig beachteten, nieren-schädigenden Risikofaktor eingegangen werden, den **Nikotinabusus**. Bereits seit Ende der 70er Jahre ist bekannt, daß der rauchende Diabetiker ein erhöhtes Risiko hat, eine diabetische Nephropathie zu entwickeln [1]. Die Hinweise häufen sich jedoch, daß Rauchen generell auch für nichtdiabetische Nierenerkrankungen ein Risikofaktor ist.

Die Gefährdung der Niere durch das Rauchen wird durch den „Multiple Risk Factor Intervention Trial“ (MRFIT) eindrucksvoll illustriert. Bei den insgesamt 332.544 prospektiv untersuchten Männern, einem repräsentativen Kollektiv der männlichen Normalbevölkerung der USA, war Rauchen ein unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz [2]. Es fand sich hierbei eine Dosis-Wirkungs-

beziehung mit einem maximalen relativen Risiko von 1,69 bei einem Konsum von 30–39 Zigaretten/d, in anderen Worten betrug die Risikoerhöhung 69 %!

RAUCHEN ALS RISIKOFAKTOR FÜR DIE PROGREDIENZ DER DIABETISCHEN NEPHROPATHIE

1978 fand Christiansen, daß Zigarettenrauchen ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern ist [1]. Diese Arbeit fand zunächst wenig Beachtung, wurde jedoch in der Folge durch größere Studien klar belegt.

Bei Typ 1-Diabetikern konnte gezeigt werden, daß Rauchen das Risiko des Auftretens einer Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie deutlich erhöht [3–8]. So berichteten Chase et al. [7], daß in einem Kollektiv von 359 jüngeren Typ 1-Diabetikern die Prävalenz einer grenzwertig erhöhten Albuminurie ($> 7,6 \mu\text{g}/\text{min}$) bzw. eindeutig pathologisch gesteigerten Albuminurie ($> 30 \mu\text{g}/\text{min}$) bei Rauchern 2,8fach höher war als bei Nicht-Rauchern. Des weiteren erhöht Rauchen nicht nur das Risiko für das Auftreten einer (Mikro-) Albuminurie, sondern verkürzt auch das Zeitintervall zwischen Auftreten des Diabetes und Eintreten der Albuminurie [9, 10] sowie das Risiko des Auftretens einer manifesten Proteinurie, d. h. diabetischen Nephropathie [4, 5]. Ebenso ist bei Rauchern die Geschwindigkeit der Progression der diabetischen Nephropathie ins Stadium

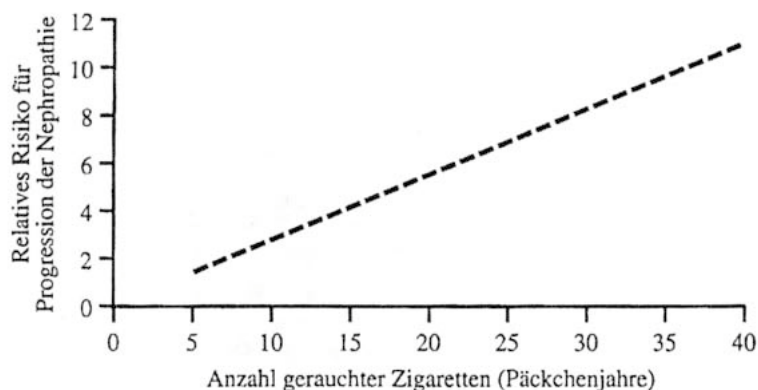
der terminalen Niereninsuffizienz deutlich erhöht [10–13] (Abb. 1). Sawicki et al. [14] berechneten die adjustierte „odds ratio“ (Verhältnis der Chancen) für das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern. Fortschreiten wurde definiert als Zunahme der Proteinurie $> 20\%$ pro Jahr und/oder Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) $> 20\%$ pro Jahr. Pro 10 Päckchenjahre stieg die „odds ratio“ um 2,74 an. Unter einem Päckchenjahr versteht man die Anzahl der Raucherjahre mal der durchschnittlich pro Tag gerauchten Zigarettenzahl dividiert durch 20. Biesenbach et al. [11] zeigten, daß bei rauchenden Typ 1-Diabetikern der Verlust der GFR 1,44 mal höher war als bei nicht-rauchenden Vergleichspatienten.

Für den Typ 2-Diabetes gilt sinngemäß das gleiche wie für den Typ 1-Diabetes. Allerdings ist hier die Datenlage schlechter. Von Interesse ist, daß offensichtlich bereits das Risiko, einen Typ 2-Diabetes zu entwickeln, bei Rauchern erhöht ist [15, 16]. So

war in einer prospektiven Studie an 41.810 nicht-diabetischen Männern (Alter 40–75 Jahre) das relative Risiko, einen Typ 2-Diabetes während einer Beobachtungszeit von 6 Jahren zu entwickeln, bei Rauchern (25 oder mehr Zigaretten/d) 94 % höher als bei Nichtrauchern [15]. In einer anderen prospektiven Studie an 7.735 Männern (Alter 40–59 Jahre) war bei aktiven Rauchern das Risiko für das Auftreten eines Typ 2-Diabetes um 50 % erhöht [16]. Das erhöhte Risiko könnte durch die bei Rauchern zu beobachtende Insulinresistenz bedingt sein [17–19]. Dieser Befund wurde allerdings durch andere Studien nicht bestätigt [20–22].

In Querschnittsstudien an neu-diagnostizierten Typ 2-Diabetikern konnte eine Korrelation zwischen Rauchen und der Urin-Albumin-Konzentration [23] respektive Prävalenz einer Mikroalbuminurie [24] dokumentiert werden. Analog zum Typ 1-Diabetes konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, daß

Abbildung 1: Steigerung des relativen Risikos für die Progression der diabetischen Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern in Abhängigkeit von der Gesamtzahl gerauchter Zigaretten ausgedrückt in Päckchenjahren. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse. Nach Sawicki PT [12, 85].



Rauchen ein Risikofaktor für das Auftreten einer Mikroalbuminurie ist [25]. Keller et al. [24] fanden an 85 Typ 2-Diabetikern durch logistische Regressionsanalyse, daß Rauchen der stärkste unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer Mikroalbuminurie war (Tab. 1). In einer großen Querschnittsstudie an Typ 2-Diabetikern war Zigarettenrauchen als unabhängige Variable zur Urin-Albuminausscheidung korreliert [26], was durch andere Studien bestätigt wurde [27]. Rauchen ist auch mit der Geschwindigkeit des Fortschreitens des Stadiums der Mikroalbuminurie zur manifesten Proteinurie korreliert. In einer prospektiven Studie mit 794 Typ 2-Diabetikern ohne Proteinurie zum Beginn der Beobachtungszeit (4 Jahre) stellte sich heraus, daß das relative Risiko, eine große Proteinurie (> 300 mg/d) zu entwickeln, bei starken Rauchern (> 38 Päckchenjahre) 2- bis 2,5fach höher war als bei Patienten, die nie geraucht hatten [28]. Biesenbach et al. [11] zeigten, daß bei rauchenden Typ 2-Diabe-

tikern die Geschwindigkeit des Verlusts der GFR um einen Faktor von 1,66 höher war als bei nicht-rauchenden Vergleichspatienten. Dies ist vergleichbar mit den bei Typ 1-Diabetes erhobenen Befunden [11, 29].

Nicht zuletzt ist der Einfluß des Rauchens auf die Mortalität des Diabetikers von besonderer Bedeutung: Es findet sich eine 2- bis 3fache Zunahme der Mortalität, hauptsächlich bedingt durch eine Zunahme der kardiovaskulären Zwischenfälle [30–37]. Der Risikozuwachs bei Rauchern ist hierbei vor allem beim terminal niereninsuffizienten Diabetiker drastisch erhöht [9, 10].

RAUCHEN ALS RISIKOFAKTOR FÜR DIE PROGREDIENZ PRIMÄRER NIERENKRANKHEITEN

Bisher gab es nur wenig Information über den potentiellen Einfluß

des Rauchens auf den Verlauf nichtdiabetischer Nierenerkrankungen.

Bei autosomal dominanter polyzystischer Nierenerkrankung dokumentierten Chapman et al. [38], daß Patienten mit manifester Proteinurie nicht nur einen höheren mittleren arteriellen Druck und ausgeprägteren Zystenbefall der Nieren aufwiesen, sondern auch eine signifikant größere Anzahl an Päckchenjahren geraucht hatten als nicht-proteinurische Patienten. Diese Beobachtung legt nahe, daß bei Rauchern das renale Risiko erhöht ist.

Bei der Lupus-Nephritis als Beispiel einer Nephropathie im Rahmen einer Systemerkrankung konnten Ward et al. [39] ebenfalls zeigen, daß Rauchen einen negativen Einfluß auf die Nierenfunktionsprognose hat: Rauchen zum Zeitpunkt des Auftretens der Lupus-Nephritis war ein von arterieller Hypertonie und Immunsuppression unabhängiger Risikofaktor für das schnellere Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz. Das mediane Zeitintervall bis zum Eintreten der terminalen Niereninsuffizienz wurde durch Rauchen bei dieser Studie nahezu halbiert, was den Beobachtungen bei der diabetischen Nephropathie entspricht [11].

Da die Frage, ob Rauchen tatsächlich das Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz bei Patienten mit primären Nierenerkrankungen erhöht, nicht beantwortet war, führten wir eine retrospektive, multizentrische Europäische Fall-Kontroll Studie durch [40]. Untersucht wurden Patienten mit einer entzündlichen

Tabelle 1: Mittels logistischer Regressionsanalyse berechnetes Risiko für das Auftreten einer Mikroalbuminurie (30–300 mg/24 h) bei neu diagnostizierten Typ 2-Diabetikern (n = 85).

	Verhältnis der Chancen („odds ratio“)	95 %-Vertrauensintervall
nächtlicher systolischer Blutdruck	1,32	1,003–1,76
HbA1c*	3,42	1,5–7,81
Rauchen	26,3	2,08–331

* Anstieg des Risikos für die Erhöhung des HbA1c um 1 Prozentpunkt.

Im statistischen Modell wurden folgende Faktoren berücksichtigt: HbA1c, α 1-Mikroglobulin Ausscheidungsrate, 24 h mittlerer arterieller Druck, nächtlicher systolischer Blutdruck, prozentualer Abfall des nächtlichen mittleren arteriellen Drucks, Body Mass Index, Assimilationskoeffizient nach Conard, glomeruläre Filtrationsrate, renaler Blutfluß, aktives Rauchen, Harnstoffausscheidung, Dauer der arteriellen Hypertonie.

und einer nicht-entzündlichen primären Nierenkrankheit, d.h. IgA-Glomerulonephritis (IgA-GN) und autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung (Zystennieren).

582 Patienten (n = 182 terminal Niereninsuffiziente, n = 402 nicht terminal Niereninsuffiziente) wurden aus neun nephrologischen Zentren rekrutiert. Ein-schlußkriterium war eine bioptisch gesicherte IgA-GN bzw. sonographisch gesicherte Zystennieren. Als Fälle wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz definiert. Kontroll-Patienten waren Nierenkranke

mit einem Serum-Kreatinin-Wert von maximal 3 mg/dl während des Beobachtungszeitraums (es durfte darüber hinaus zu keinem Zeitpunkt die Indikation für eine Nierenersatztherapie bestehen). Korrespondierende Paare wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt: Nephropathie (IgA-GN, Zystennieren), Geschlecht, Wohngegend, Alter zum Zeitpunkt des Eintretens einer terminalen Niereninsuffizienz bei den Fällen. Es konnten so 102 korrespondierende Paare gebildet werden (männlich n = 72, weiblich n = 30). An IgA-GN erkrankt waren 54 Paare (männlich n = 44, weiblich n = 10), an Zysten-

nieren 48 Paare (männlich n = 28, weiblich n = 20).

Die Rauchgewohnheiten wurden mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben [40], der erlaubte, bei Rauchern den Tabakkonsum in Päckchenjahren zu berechnen. Der Tabakkonsum (angegeben in Päckchenjahren) wurde bei den Fällen bis zum Zeitpunkt des Eintretens der terminalen Niereninsuffizienz berücksichtigt. Mittels logistischer Regression wurden nicht-adjustierte „odds ratios“ für das Vorliegen einer terminalen Niereninsuffizienz berechnet. Mittels multivariater logistischer Regressi-

on wurde die unabhängige Wirkung des Rauchens auf das Risiko des Vorliegens einer terminalen Niereninsuffizienz berechnet.

Die weibliche Subpopulation konnte wegen der geringen Anzahl korrespondierender Paare (n = 30) und dem geringen Anteil an Raucherinnen (33 %) nicht einer weitergehenden statistischen Analyse unterzogen werden [40]. Da sich männliche Patienten (n = 72 korrespondierende Paare) mit IgA-GN (n = 44 korrespondierende Paare) und Zystennieren (n = 28 korrespondierende Paare) nicht signifikant in ihrem Zigarettenkonsum unterschieden, wurden beide Nierenerkrankungen zusammen weiter analysiert. Die Tabelle 2 zeigt den Zigarettenkonsum bei den Männern. Starke Raucher sind häufiger unter den Fällen (d. h. terminal Niereninsuffizienten), wohingegen Nichtraucher oder schwache Raucher vermehrt unter den Kontrollen (d. h. nicht terminal Niereninsuffizienten) anzutreffen sind. Das Risiko des Auftretens einer terminalen

Niereninsuffizienz zeigt eine Dosis-abhängige Beziehung zum Zigarettenkonsum (Tab. 2).

Das adjustierte Risiko für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz wurde mittels multivariater logistischer Regression berechnet und ist in Tabelle 3 angegeben. Einflußgrößen waren systolischer Blutdruck, ACE-Hemmer-Behandlung und Alter zum Zeitpunkt der Diagnose. Wegen einer Wechselwirkung zwischen ACE-Hemmer-Behandlung und Zigarettenkonsum wurde für ACE-Hemmer-Behandlung (ja/nein) stratifiziert. Das adjustierte Risiko für eine terminale Niereninsuffizienz war bei Rauchern, die mit einem ACE-Hemmer behandelt worden waren, nicht erhöht. Im Gegensatz dazu war das Risiko bei Rauchern, die nicht mit einem ACE-Hemmer behandelt worden waren, hochsignifikant erhöht (Tab. 2).

Die Ergebnisse der Studie belegen, daß Rauchen nicht nur bei diabetischer Nephropathie,

sondern auch bei ätiologisch unterschiedlichen primären Nierenerkrankungen wie IgA-GN und Zystennieren dosisabhängig und signifikant das Risiko für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht.

PATHOGENESE DER DURCH RAUCHEN INDUZIERTEN NIERENSCHÄDIGUNG

Daß Rauchen *per se* die Niere schädigt, wird durch Beobachtungen an Patienten mit essentieller Hypertonie nahegelegt. Eine Beziehung zwischen Proteinurie und essentieller Hypertonie ist seit Anfang dieses Jahrhunderts bekannt [41]. Eine Proteinurie bzw. Albuminurie findet sich in 10–18 % aller Patienten mit essentieller Hypertonie [42,43]. Mehrere Studien belegten, daß Rauchen ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer (Mikro-) Albuminurie bei ansonsten gesunden essentiellen Hyper-

Tabelle 3: Tabak-assoziiertes Risiko (stratifiziert für ACE-Hemmer-Behandlung und adjustiert für systolischen Blutdruck) für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz in der männlichen Studienpopulation.

		ACE-Hemmer			Kein ACE-Hemmer		
Päckchenjahre	Odds ratio	95 % KI	p*	Odds ratio	95 % KI	p*	
< 5	1,0	–	–	1,0	–	–	
> 5	1,4	0,3–7,1	0,65	10,1	2,3–45	0,002	

*(Wald χ^2)

Tabelle 2: Zigarettenkonsum und Zigaretten-assoziiertes Risiko (nicht-adjustiert) für das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz in der männlichen Studienpopulation.

„Päckchenjahre“	Fälle n (%)	Kontrollen n (%)	Odds ratio	95 %-Konfidenzintervall	P-Wert*
0–5	26 (36)	47 (65)	1,0	–	–
5–15	17 (24)	11 (15)	3,5	1,3–9,6	0,017
> 15	29 (40)	14 (19)	5,8	2,0–17	0,001

*(Wald χ^2)

tonikern ist. So zeigten z. B. Hörner et al. [44] an 631 hypertensiven und normotensiven Probanden, daß bei multivariater Analyse Rauchen der Faktor war, der am stärksten mit dem Vorliegen einer im Morgenurin gemessenen Albuminurie korrelierte. Da die Albuminurie ein sensibler Marker einer glomerulären Schädigung ist [45], liegt nahe, daß Rauchen direkt oder indirekt die Niere schädigt. Eine Auflistung der plausibelsten Schädigungsmechanismen wird in Tabelle 4 gegeben.

Von besonderem Interesse ist die Frage, inwieweit der nephrotoxische Effekt des Rauchens vom Blutdruck abhängig ist. Tatsache ist, daß die geschädigte Niere auch durch geringe Blutdruck-erhöhung weiter geschädigt werden kann. Das Rauchen einer einzigen Zigarette bei „gesunden“

Rauchern führt zu einer Erhöhung der Adrenalin- und Noradrenalin-Plasmakonzentrationen [46]. Parallel kommt es zu einer Reduktion der postganglionären sympathischen Nervenaktivität in der Muskulatur, was auf eine – wahrscheinlich durch Barorezeptoren vermittelte – Hemmung des zentralen Sympathikus hinweist. Die erhöhten Katecholamin-konzentrationen bei Rauchern sind auf direkte Stimulation der peripheren sympathischen Nervenendigungen und des Nebennierenmarks durch Nikotin zurückzuführen [46]. Die Tatsache, daß der Effekt einer Zigarette auf Herzfrequenz und Blutdruck nur 20–30 min anhält, erklärt wahrscheinlich die Ergebnisse epidemiologischer Studien, die verblüffenderweise zeigten, daß Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern allenfalls die gleiche Blutdruckhöhe oder sogar einen

niedrigeren Blutdruck aufweisen, auch wenn der niedrigere Body Mass Index der Raucher berücksichtigt wird [47, 48]. Diese Studien wurden nicht, wie bei einer so sensiblen Fragestellung erforderlich, mit ambulanter Blutdruckmessung durchgeführt, sondern es wurde nur der Gelegenheitsblutdruck bestimmt. In der Tat zeigen neuere Untersuchungen mit ambulanter 24 h-Blutdruckmessung, daß Rauchen bei gesunden Probanden [49], Patienten mit arterieller Hypertonie [47, 50] und Typ 2-Diabetikern [51] zu einer signifikanten Blutdruckerhöhung um 2–21 mmHg führt. Des Weiteren kommt es beim Raucher zumindest nach einer Studie an Typ 1-Diabetikern und gesunden Probanden auch zu einer Abschwächung oder Umkehr des zirkadianen Blutdruckprofils mit vermindertem bzw. aufgehobenem nächtlichem Blutdruckabfall [52]. Die Befunde bei gesunden Probanden sind jedoch widersprüchlich [47, 52]. Zusammengefaßt legen die vorliegenden Daten nahe, daß dem durch Nikotinabusus induzierten Blutdruckerhöhung eine wesentliche Rolle für die nierenschädigende Wirkung des Rauchens zukommt.

Für die Progression einer Nierenerkrankung ist die in der Niereninsuffizienz beobachtete Erhöhung des Sympathikotonus pathogenetisch bedeutsam [53–55]. An der subtotal nephrektomierten Ratte konnte unsere Arbeitsgruppe belegen, daß eine nicht blutdrucksenkende Dosis des zentral angreifenden α 2-Adrenorezeptor-Antagonisten Moxonidin den Schweregrad der renalen Schädigung vermindert [56]. Nach oben Gesagtem ist es

Tabelle 4: Potentiell nierenschädigende Mechanismen des Tabakrauchens

- Erhöhung des arteriellen Drucks und der Herzfrequenz [über Erhöhung des Sympathikotonus mit (i) vermehrter Katecholaminfreisetzung an sympathischen Nervenendigungen, sowie Erhöhung der (ii) ACTH, (iii) Aldosteron und (iv) Vasopressinfreisetzung]; Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks mit vermindertem nächtlichem Blutdruckabfall
- Verminderung der Nierendurchblutung durch Vasokonstriktion mit Abfall der GFR und des RPF (ET-1 vermittelt?); beim Diabetiker Zunahme der Hyperfiltration.
- Arteriosklerose der Nierenarterie und der intrarenalen Arterien und Arteriolen (ET-1 vermittelte Proliferation von glatten Gefäßmuskelzellen und Mesangialzellen?)
- Antidiuretische Wirkung über erhöhte Vasopressin-Freisetzung
- Tubulotoxische Wirkung mit Beeinflussung der tubulären Funktion
- Erhöhte Insulinresistenz
- Erniedrigung des HDL/LDL-Cholesterin-Quotienten
- Mitotische (ET-1?) und toxische Wirkung auf Endothelzellen
- Erhöhte Adhäsion von Monozyten an Endothelzellen
- Beeinflussung der Immunantwort
- Beeinflussung des Prostaglandin/Thromboxanmetabolismus
- Erhöhte Thrombozytenaggregation

plausibel zu vermuten, daß Rauchen den beim Nierenkranken erhöhten Sympathikotonus noch weiter stimuliert und somit über diesen Mechanismus nicht nur indirekt den Blutdruck erhöht, sondern direkt auch die Progression der Niereninsuffizienz beschleunigt.

Rauchen beeinflusst darüberhinaus die intrarenale Hämodynamik. Allerdings sind die Effekte des Rauchens bei nierengesunden Probanden, Patienten mit Typ 2-Diabetes und Patienten mit IgA-Glomerulonephritis nicht einheitlich. Bei Typ 2-Diabetikern beobachteten Ekberg et al. [57], daß bei Rauchern signifikant häufiger glomeruläre Hyperfiltration gefunden wurde als bei Nichtrauchern, d. h. 41 % versus 18 %. Die Höhe der GFR korrelierte dabei direkt mit der konsumierten Tabakmenge. Der mit der Zunahme der GFR verbundene Anstieg des intraglomerulären Drucks könnte ein wichtiger Faktor für die beschleunigte Progredienz der Niereninsuffizienz bei dieser Patientengruppe sein [58, 59]. Bei gesunden Gelegenheitsrauchern konnten Ritz et al. [60] während des Rauchens einen signifikanten Abfall der GFR und der Filtrationsfraktion belegen, was auf eine Erhöhung des renovaskulären Widerstands durch Zigarettenrauch zurückgeführt wurde. Interessanterweise war dieser Abfall bei Gelegenheitsrauchern mit IgA-Glomerulonephritis signifikant geringer ausgeprägt, obwohl die Erhöhung des systemischen mittleren arteriellen Drucks und der Herzfrequenz bei beiden Gruppen vergleichbar war. Die Ergebnisse konnten mit nikotinhaltigem Kaugummi

reproduziert werden, was die pathogenetische Bedeutung dieses Alkaloids für die Veränderungen des Blutdrucks während des Rauchens belegt. Der Wirkung von Nikotin auf die intrarenale Hämodynamik scheint bei chronischen Rauchern und Gelegenheitsrauchern nach einer Studie von Halimi et al. [61] unterschiedlich zu sein. Während beim chronischen Raucher GFR und renaler Plasmafluß (RPF) nicht beeinflusst werden, fallen diese beiden Parameter beim gesunden Gelegenheitsraucher signifikant ab. Auch in dieser Studie führte Nikotin bei beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Aus diesen Arbeiten leitet sich ab, daß die renale Vasokonstriktion unter Nikotin bei Nierengesunden und Patienten mit unterschiedlichen Nierenerkrankungen unterschiedlich ist. Darüberhinaus ist die renale vasokonstriktorische Antwort von den Rauchgewohnheiten abhängig. Eine plausible Hypothese wäre, daß der Nierenkranke im Gegensatz zum Nierengesunden dem durch Rauchen bedingten Anstieg des systemischen Blutdrucks nicht mit einer adäquaten Erhöhung des renalen Widerstands begegnen kann, was zu einer Erhöhung des intraglomerulären Drucks und somit zur Schädigung der Glomeruli führen könnte. Diese Hypothese muß jedoch noch durch entsprechende Studien belegt werden.

Sowohl bei Diabetikern als auch Nicht-Diabetikern gibt es neben Belegen für glomeruläre Schädigung darüberhinaus Hinweise für eine Schädigung des proximalen Tubulus durch Rauchen [62–64]. Die Störung der tubulären Zell-

funktion spielt bei der Progression von Nierenerkrankungen eine wichtige Rolle, pathohistologisch charakterisiert durch die tubulointerstitielle Fibrose. Von besonderem Interesse ist hier eine Beobachtung von Hultberg et al. [62], die an gesunden Probanden zeigen konnten, daß die Ausscheidung von N-acetyl- β -glukosaminidase (NAG) – eines Enzyms aus proximalen Tubuluszellen, das als sensibler Marker für proximal tubuläre Schädigung angesehen wird – signifikant mit der konsumierten Tabakmenge korreliert. Eine Beeinträchtigung der tubulären Funktion wird auch durch die reduzierte ^{99m}Tc -Mercaptoacetyltryglycin (MAG3)-Clearance bei gesunden Rauchern nahegelegt [65].

Plausibel wäre auch eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch renale Endothelzellschädigung mit damit einhergehender Endothelzell dysfunktion, wie sie bei Aktiv- und Passivrauchern in anderen Gefäßbetten in der Frühphase einer Arterio- und Arteriosklerose beobachtet wird [66–71]. Männliche Raucher zeigen bereits ab dem 20. Lebensjahr Schäden an den Nierengefäßen. Diese werden auch bei Frauen im Klimakterium und prämenopausalen Raucherinnen unter oralen Kontrazeptiva beobachtet [72].

Der durch Rauchen induzierte oxidative Stress spielt hierbei zweifelsfrei eine pathogenetische Rolle [73]. Die Konzentration antioxidativer Enzyme, wie Gluthation-Peroxidase, Katalase und Superoxid-Dismutase, nimmt bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit dem Fortschreiten der Nieren-

insuffizienz ab. Marker des oxidativen Stress wie Malondialdehyd und Hydrogenperoxid nehmen hingegen zu [74]. Der Niereninsuffizienz scheint also für den oxidativen Stress des Rauchens besonders empfindlich zu sein. Antioxidative Therapie mit Vitamin C oder E hemmt in einem Diabetes mellitus-Modell der Ratte glomeruläre Hypertrophie und Expression von TGF- β . Vitamin C vermindert darüberhinaus auch die Zunahme des Nierengewichts und der Albuminurie, wie sie bei unbehandelten diabetischen Tieren beobachtet wird [75]. Interessanterweise erhöht F_2 -Isoprostano, welches bei der durch freie Radikale katalysierten Lipidperoxidation gebildet wird, Endothelin-1 (ET-1) mRNA und ET-1 abhängige Proliferation von Endothelzellen in vitro [76]. Die Aktivierung von ET-1, dem stärksten bekannten Vasokonstriktor mit mitogenen Eigenschaften auf glatte Gefäßmuskulaturzellen und Mesangialzellen [77], wird durch die Beobachtung erhöhter ET-1 Plasmaspiegel bei Rauchern nahegelegt [65, 78, 79]. Die vasokonstriktorische Antwort auf exogen zugeführtes ET-1 ist bei gesunden Rauchern stärker als bei Nichtrauchern [80]. Eine durch Rauchen hervorgerufene Bildung von Wachstumsfaktoren wie z. B. ET-1 in der Niere wird auch aufgrund der Daten von Päiväsalo et al. [81] nahegelegt; bei 1.031 Personen im Alter von 40–60 Jahren war nach multivariater Analyse Rauchen neben der Nüchtern-glukosekonzentration der wichtigste Prädiktor großer Nieren. Darüberhinaus war die Nierengröße zur Zahl der Raucherjahre korreliert. Insbesondere die Erforschung einer Mediatorrolle

von ET-1 scheint vielversprechend, da ET-1 das volle Spektrum der funktionellen (intra-renale Hämodynamik) und morphologischen (Nephrosklerose) Veränderungen, die bei Rauchern beobachtet werden, verursachen könnte.

Es stellt sich nun die praktische Frage, ob das renale Risiko abnimmt, wenn das Rauchen aufgegeben wird. Bei Typ 1-Diabetikern konnte gezeigt werden, daß die Albuminurie signifikant abnimmt, wenn das Rauchen eingestellt wird [7]. Sawicki et al. [14] fanden eine progrediente diabetische Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern bei 53 % der aktiven Raucher, aber nur bei 33 % der Ex-Raucher und 11 % der Nichtraucher. Daß Ex-Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein offensichtlich erhöhtes renales Risiko haben, was für einen persistierenden Nierenschaden spricht, wird auch durch die Untersuchungen der renalen Hämodynamik von Gambaro et al. nahegelegt. Sie fanden, daß der bei Rauchern beobachtete Abfall des RPF auch bei Ex-Rauchern zu beobachten ist [65].

ZUSAMMENFASSENDE WERTUNG

Die oben diskutierten Daten belegen, daß Rauchen generell bei nierenkranken Patienten als renaler Risikofaktor angesehen werden muß, eine Tatsache die in der Nephrologie und Diabetologie bis heute nicht genügend gewürdigt wird. Da bei Diabetikern diese Zusammenhänge eindeutig gesichert sind, verwun-

dert die Tatsache, daß in den USA 27 % der Patienten mit Diabetes mellitus rauchen [30]. In Uppsala, Schweden, fanden sich unter 260 Diabetikern 11 % starke Raucher (> 15 Zigaretten/d) bei den Frauen und 20 % starke Raucher bei den Männern [82]. Diese Zahlen müssen vor dem Hintergrund der Tatsache gesehen werden, daß Diabetologen seit Jahren bekannt ist, daß Rauchen (i) die Mortalität erhöht und (ii) das Risiko des Auftretens und Fortschreitens der diabetischen Nephropathie zur terminalen Niereninsuffizienz sowie anderer diabetischer Komplikationen erhöht. Da Beendigung des Rauchens beim Typ 1-Diabetiker zur Verringerung der Albuminurie führt, sollte der Patient, vor allem der proteinurische Patient, unbedingt zur Unterlassung des Zigarettenkonsums motiviert werden. Es ist jedoch davon auszugehen, daß auch der Patient mit nichtdiabetischer Nierenerkrankung von einer Einstellung der Rauchgewohnheit profitiert. Neben den renalen Nebenwirkungen führt die Beendigung des Rauchens auch zu einem verminderten Risiko kardiovaskulärer Komplikationen.

Neben der zweifelsohne herausragenden Problematik der durch Rauchen verursachten Sucht gibt es auch iatrogene Defizite. Malarcher et al. [83] berichteten, daß Diabetiker in den USA genau soviel rauchen wie Nicht-Diabetiker, was auch für Deutschland gelten dürfte [84]. Mehr als 40 % der rauchenden Diabetiker in den USA geben an, nie von ihrem Arzt darauf hingewiesen worden zu sein, mit dem Rauchen aufzuhören [83]!

Die aktuelle Datenlage belegt, daß Rauchen als renaler Risikofaktor für den Diabetologen und Nephrologen von großer Relevanz ist. Dies wird bislang in der Patientenführung noch nicht ausreichend umgesetzt.

Literatur:

- Christiansen JS. Cigarette smoking and prevalence of microangiopathy in juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1978; 1: 146–9.
- Whelton PK, Randall B, Neaton J, Stamler J, Brancati FL, Klag MJ. Cigarette smoking and ESRD incidence in men screened for the MRFIT. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 408a.
- Couper JJ, Staples AJ, Cocciolone R, Naim J, Badcock N, Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabetic Med* 1994; 11: 666–9.
- 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.
- Mühlhauser I, Sawicki P, Berger M. Cigarette-smoking as a risk factor for macroproteinuria and proliferative retinopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 500–2.
- Almdal T, Nørgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up study. *Diabetes Care* 1994; 17: 120–5.
- Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, Hamman RE. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 1991; 265: 614–7.
- Microalbuminuria Collaborative Study Group United Kingdom. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. *Br Med J* 1993; 306: 1235–9.
- Stegmayr BG. A study of patients with diabetes mellitus (type 1) and end-stage renal failure: tobacco usage may increase risk of nephropathy and death. *J Intern Med* 1990; 228: 121–4.
- Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 295: 581–2.
- Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and type II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1097–102.
- Sawicki PT. Smoking and diabetic nephropathy. In: Mogensen CE (ed.). *The kidney and hypertension in diabetes mellitus*. Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, 1996; 165–72.
- Sawicki PT, Mühlhauser I, Bender R, Pethke W, Heinemann L, Berger M. Effects of smoking on blood pressure and proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *J Intern Med* 1996; 239: 345–52.
- Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126–31.
- Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Br Med J* 1995; 310: 555–9.
- Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, Thomson AG, Whincup PH, Shaper AG. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *Br Med J* 1995; 310: 560–4.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-DI, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128–30.
- Eliasson B, Attvall S, Taskinen M-R, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1946–50.
- Dales LG, Friedman GD, Siegelau AB, Sellzer CC, Ury HK. Cigarette smoking habits and urine characteristics. *Nephron* 1978; 20: 163–70.
- Godsland IF, Wynn V, Walton C, Stevenson JC. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1619–20.
- Janzon L, Berntorp K, Jansson M, Lindell S-E, Trell E. Glucose tolerance and smoking: a population study of oral and intravenous glucose tolerance tests in middle-aged men. *Diabetologia* 1983; 25: 86–8.
- Blonk MC, Jacobs MAJM, Friedberg CE, Nauta JJP, Teerlink T, Popp-Snijders C, Heille RJ. Determinants of insulin sensitivity and consequences for lipoproteins and blood pressure in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994; 43: 501–8.
- Olivarius N de F, Andreasen AH, Keiding N, Mogensen CE. Epidemiology of renal involvement in newly-diagnosed middle-aged and elderly diabetic patients. Cross-sectional data from the population-based study "Diabetes Care in General Practice", Denmark. *Diabetologia* 1993; 36: 1007–16.
- Keller CK, Bergis KH, Fliser D, Ritz E. Renal findings in patients with short term type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2627–35.
- Mattock M, Barnes D, Viberti GC, Keen H, Fitzgerald A, Burt D, Jackson PG. Predictors of the development of microalbuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1995; 38 (suppl 1): A63.
- Bruno G, Cavallo-Perin P, Bargero G, Borra M, Calvi V, D'Errico N, Deambrogio P, Pagano G. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 43–7.
- Corradi L, Zoppi A, Tettamanti F, Malamani G, Lazzari P, Fogari R. Association between smoking and micro-albuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl 5): S 190–S 191.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE. Incidence of gross proteinuria in older-onset diabetes. A population-based perspective. *Diabetes* 1993; 42: 381–9.
- Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 146–50.
- Ford ES, Malarcher A, Herman W, Aubert R. Smoking and diabetes: findings from the 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994; 17: 688–92.

31. Moy CS, LaPorte RE, Dorman JS, Songer TJ, Orchard TJ, Kuller LH, Becker DJ, Drash AL. Insulin-dependent diabetes mellitus mortality. The risk of cigarette smoking. *Circulation* 1990; 82: 37–43.
32. Klein R, Moss SE, Klein BEK, DeMets DL. Relation of ocular and systemic factors to survival in diabetes. *Arch Intern Med* 1989; 149: 266–72.
33. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Krölewski AS, Rosner B, Arky RA, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1141–7.
34. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarrett RJ, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London cohort of the WHO multinational study of vascular disease in diabetics) II: associated risk factors. *Diabetologia* 1990; 33: 542–8.
35. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality among middle aged diabetic men: A general population study. *Br Med J* 1989; 299: 1127–31.
36. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr. cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–4.
37. Warram JH, Laffel LM, Ganda OP, Christlieb AR. Coronary artery disease is the major determinant of excess mortality in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and persistent proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (4 Suppl): S104–S110.
38. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA, Schrier RW. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1349–54.
39. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2082–8.
40. Orth SR, Stöckmann A, Conradt C, Ritz E, in collaboration with Ferro M, Kreusser W, Picolli G, Rambašek M, Roccatello D, Schäfer K, Sieberth HG, Wanner C, Watschinger B, Zucchelli C. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926–31.
41. Volhard F, Fahr T. *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Klinik, Pathologie und Atlas. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1914; 225–39.
42. Ritz E, Fliser D. Clinical relevance of albuminuria in hypertensive patients. *Clin Investig* 1992; 70: S114–S119.
43. Ritz E, Nowicki M, Fliser D, Hörner D, Klimm HP. Proteinuria and hypertension. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl. 47): S76–S80.
44. Hörner D, Fliser D, Klimm HP, Ritz E. Albuminuria in normotensive and hypertensive individuals attending offices of general practitioners. *J Hypertens* 1996; 14: 655–60.
45. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnson K, Jensen T, Kofod-Enavoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219–26.
46. Haass M, Kübler W. Nicotine and sympathetic neurotransmission. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 657–65.
47. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case control study. *JAMA* 1991; 265: 2226–8.
48. Green MS, Jucha E, Luz Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: Epidemiologic findings. *Am Heart J* 1986; 111: 932–40.
49. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension* 1999; 33 [part 11]: 586–90.
50. Gropelli A, Giorgi DMA, Omboni S, Parati G, Manchia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495–9.
51. Poulsen PL, Ebbelohj E, Hansen KW, Mogensen CE. Effects of smoking on 24 h-ambulatory blood pressure and autonomic function in normoalbuminuric insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1093–9.
52. Barna I, Kempler P, Bürki B, de Chatel R. The influence of chronic smoking on the diurnal rhythm of blood pressure in healthy individuals and in insulin dependent diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: A80.
53. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CM, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912–8.
54. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 [part 2]: 878–82.
55. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 861–5.
56. Amann K, Nichols C, Törnig J, Schwarz U, Zeier M, Mall G, Ritz E. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1003–11.
57. Ekberg G, Grefberg N, Larsson L-O, Vaara I. Cigarette smoking and glomerular filtration rate in insulin-treated diabetics without manifest nephropathy. *J Intern Med* 1990; 228: 211–7.
58. Neuringer JR, Brenner BM. Hemodynamic theory of progressive renal disease: a 10-year update in brief review. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 98–104.
59. Hostetter TH. Progression of renal disease and renal hypertrophy. *Ann Rev Physiol* 1995; 57: 263–78.
60. Ritz E, Benck U, Franek E, Keller C, Seyfarth M, Clorius J. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1798–804.
61. Halimi J-M, Phillipon C, Mimran A. Contrasting renal effects of nicotine in smokers and non-smokers. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 940–4.
62. Hultberg B, Isaksson A, Brattström L, Israelsson B. Elevated urinary excretion of β -hexosaminidase in smokers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 131–3.
63. Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, De Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saint Remy A, Nick L. Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet* 1990; 336: 699–702.

64. Wong LTY, Smyth DD, Sitar DS. Interference with renal organic cation transport by (-) and (+)-nicotine at concentrations documented in plasma of habitual tobacco smokers. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 261: 21–5.

65. Gambaro G, Verlato F, Budakovic A, Casara D, Saladini G, Del Prete D, Bertaglia G, Masiero M, Checchetto S, Baggio B. Renal impairment in chronic cigarette smokers. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 562–7.

66. Dwyer JH. Exposure to environmental tobacco smoke and coronary risk. *Circulation* 1997; 96: 1367–9.

67. Woo KS, Robinson JTC, Chook P, Adams MR, Yip G, Mai ZJ, Lam CWK, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Differences in the effect of cigarette smoking on endothelial function in chinese and white adults. *Ann Intern Med* 1997; 127: 372–5.

68. Nitenberg A, Antony I. Coronary vascular endothelium, a common target in patients with diabetes mellitus, cigarette smoking, hypercholesterolaemia, hypertension and menopausal status. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl. 4]: 16–9.

69. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA* 1998; 279: 119–24.

70. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, Schelbert HR. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998; 98: 119–25.

71. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease – a meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 920–6.

72. Kopsa H. Rauchen aus nephrologischer Sicht. *Wien Med Wschr* 1994; 194: 555–6.

73. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6–9.

74. 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.



Dr. med. Stephan Reinhold Orth

1968 in Heidelberg geboren. Studium an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Promotion zum Dr. med. 1994. Klinische Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin als Assistenzarzt an der Sektion Nephrologie der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg. Forschungstätigkeit auf dem Gebiet der Pathogenese der Progredienz von Nierenkrankheiten mit dem Schwerpunkt Endothelin und Rauchen. Auszeichnung mit dem Forschungspreis „Rauchfrei Leben“ 1999 des Ärztlichen Arbeitskreises Rauchen und Gesundheit e.V. und der Firma Pharmacia & Upjohn für die epidemiologische Erstbeobachtung, daß Rauchen das Risiko für das Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz bei Patienten mit primären Nierenerkrankungen erhöht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Stephan R. Orth
Sektion Nephrologie, Medizinische Klinik
D-69115 Heidelberg, Bergheimer Strasse 56a

75. Craven PA, Derubertis FR, Kagan VE, Melhem M, Studer RK. Effects of supplementation with vitamin C or E on albuminuria, glomerular TGF- β , and glomerular size in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1405–14.

76. Yura T, Fukunaga M, Khan R, Nassar GN, Badr KF, Montero A. Free-radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* 1999; 56: 471–8.

77. Kohan DE. Endothelin in the kidney: physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 493–510.

78. Goerre S, Staehli C, Shaw S, Lüscher TF. Effect of cigarette smoking and nicotine on plasma endothelin-1 levels. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (Suppl. 3): S236–S238.

79. Haak T, Jungmann E, Raab C, Usadel KH. Elevated endothelin-1 levels after cigarette smoking. *Metabolism* 1993; 43: 267–9.

80. Kiowski W, Linder L, Stoschitzky K, Pfisterer M, Burckhardt D, Burkart F, Bühler FR. Diminished vascular response to inhibition of endothelium-derived nitric oxide and enhanced vasoconstriction to exogenously administered endothelin-1 in clinically healthy smokers. *Circulation* 1994; 90: 27–34.

81. Päiväsalo MJ, Merikanto J, Savolainen MJ, Lilj a M, Rantala AO, Kauma H, Reunanen A, Kesäniemi YA, Suramo I. Effect of hypertension, diabetes and other cardiovascular risk factors on kidney size in middle-aged adults. *Clin Nephrol* 1998; 50: 161–8.

82. Cederholm J, Lidell C, Nordgren L, Wibell L. Prevalences of risk factors and angiopathy in diabetic patients in Uppsala. *Ups J Med Sci* 1992; 97: 69–77.

83. Malarcher AM, Ford ES, Nelson DE, Chrismon JH, Mowery P, Merritt RK, Herman WH. Trends in cigarette smoking and physicians' advice to quit smoking among people in the US. *Diabetes Care* 1995; 18: 694–7.

84. Ritz E, Stefanski A. Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 167–94.

85. Sawicki PT. Hemmung der Progression diabetischer Nephropathie. Verlag Kirchheim, Mainz, 1994.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)