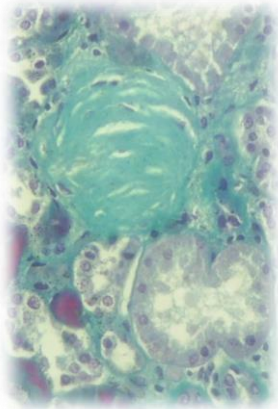
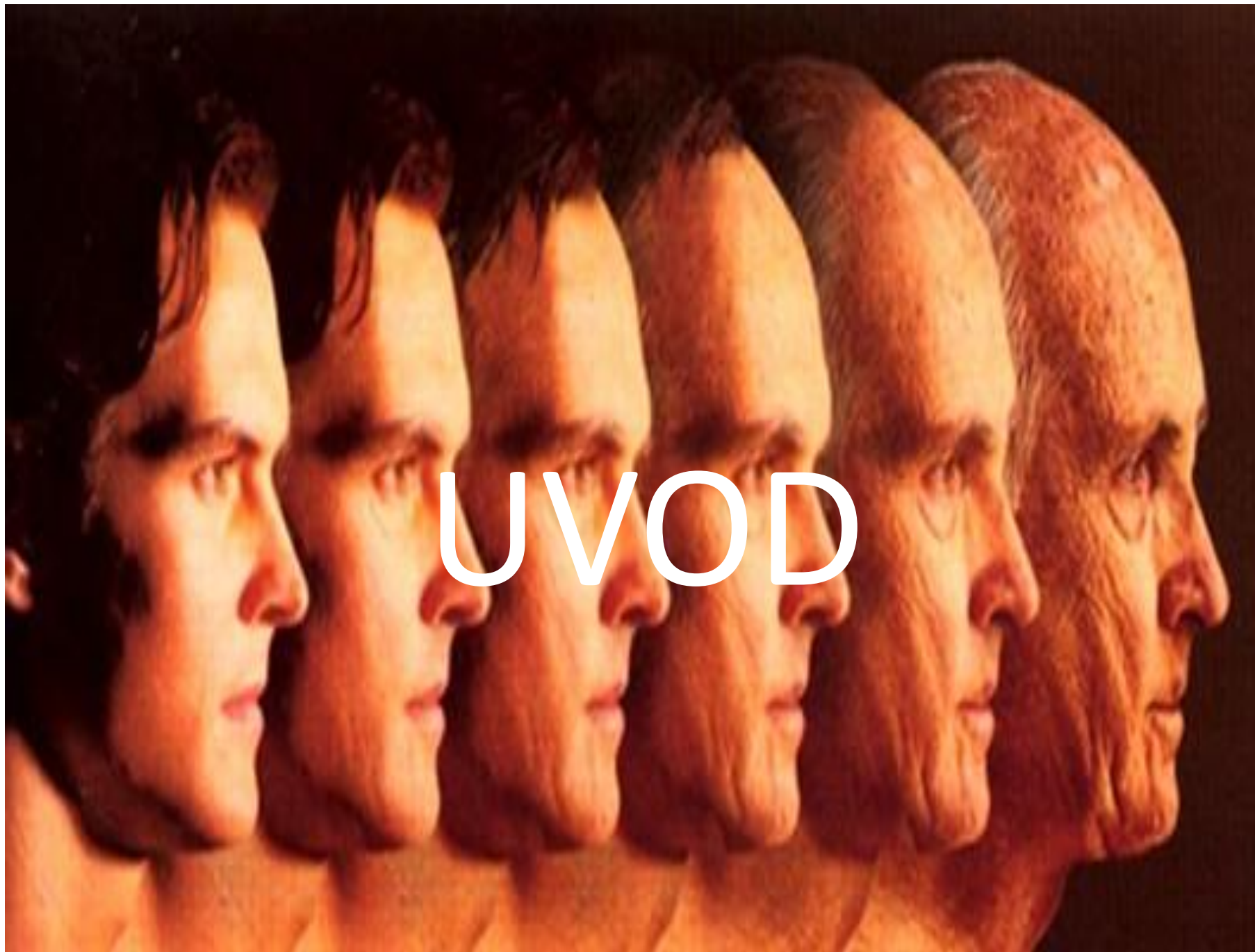


UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

Klinički značaj kvantifikacije
hipertrofije i skleroze humanih
glomerula u toku procesa
starenja



Doc. dr Vesna Stojanović



UVOD

Starosne anatomske i funkcionalne promene bubrega

- gubitak nefrona praćen smanjenjem bubrežne mase
- smanjenje dimenzija i redukcija parenhima
- promene na krvnim sudovima sa obliteracijom lumena
- povećanje procenta globalno sklerotičnih glomerula
- Promene na tubulima praćene smanjenjem broja ćelija i dilatacijom lumena
- Povećanje količine intersticijskog tkiva u kori i meduli

smanjenje bubrežne rezerve

Glomerularna hipertrofija

- U glomerulima se progresivno uvećava mezangijalni matriks, arteriole hijalinizuju, stopalasti produžeci pokazuju nepravilnu fuziju i dok se broj renalnih korpuskula smanjuje, njihova površina raste (Rodriguez-Puyol, 1998; Long i sar., 2005; Zhou i sar., 2008).
- **Povećanje mezangijalne zapremine unutar glomerula naročito kod starijih, dovodi do hipertrofije i posledične glomeruloskleroze** (Basgen i sar., 1988; Beck, 1998; Stojanović i sar., 2004).
- Glomerularna hipertrofija je značajna karakteristika FSGS, dijabetičke nefropatije, membranoznog glomerulonefritisa, hipertenzije i nefropatije uzrokovane gojaznošću. Dok je glomerularna hipertrofija možda korisna za bubrežne funkcije kratkoročno, smatra se da je njeno prisustvo tokom dužeg vremenskog perioda štetno (Fogo, 2006).
- Pretpostavlja se da uvećani glomeruli povećavaju rizik od nastanka skleroze. S obzirom na žarišnu prirodu glomeruloskleroze u mnogim bubrežnim bolestima, bilo bi razumno očekivati da glomerularna hipertrofija, često prethodi glomerulosklerozi, i da se takođe uočava kod glomerula populacije koja ne pati od bolesti bubrega.

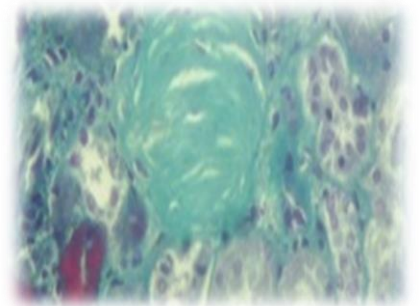
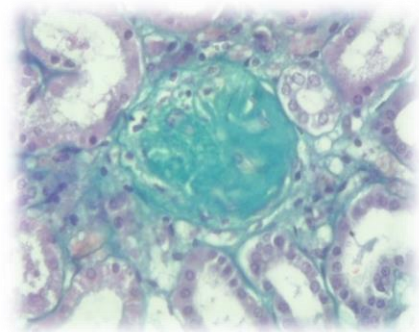
GLOMERULOSKLEROZA

Fokalna

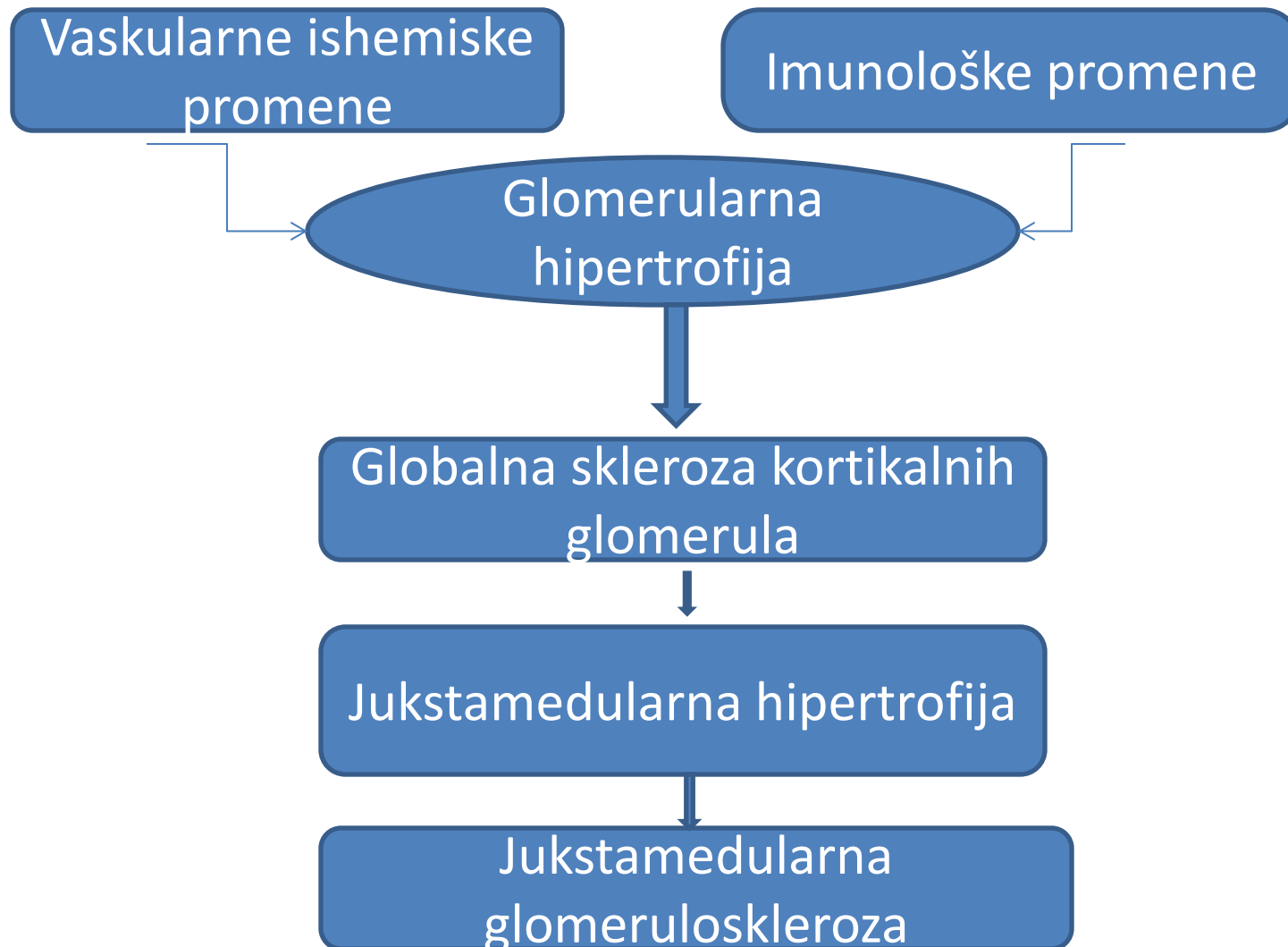
zahvata samo deo
glomerula

Globalna

zahvata ceo glomerul



Globalna glomeruloskleroza



CILJ ISTRAŽIVANJA

- da se primenom histološke analize na preparatima bojenim Malory-trihromnim bojenjem omogući diferencijacija manifestno sklerotičnih od hipertrofičnih glomerula i glomerula koji morfološki ne pokazuju znake skleroze, tokom procesa starenja.
- primenom morfometrijske metode uz pomoću dobijenih vrednosti morfometrijskih parametara (area, perimetar, cirkularnost, Feretov dijametar i broj jedara na jedinicu površine glomerula) ustanovi veličina, oblik i celularnost napred navedenih formi glomerula tokom procesa starenja.
- da se intenzitet navedenih promena glomerula sagleda topografski, u različitim delovima kore (kod kortikalnih, jukstamedularnih i kolumnarnih nefrona).
- da se izvrši kvantifikacija prisustva vezivnog tkiva uopšte u mezangijumu manifestno sklerotičnih i glomerula koji morfološki ne pokazuju znake skleroze, u različitim delovima kore i ustanovi njegov udeo u njihovoj strukturi.

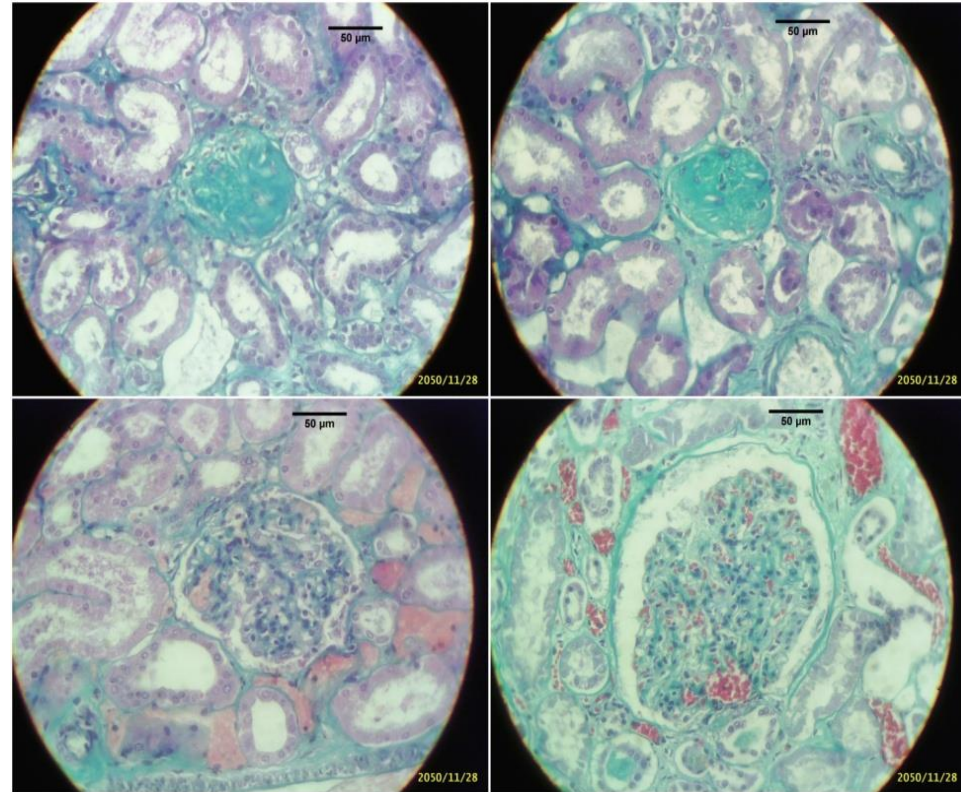
MATERIJAL I METODE

Materijal

- Istraživanja su obavljena na Institutu za anatomiju, Institutu za sudsku medicinu, Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Nišu i „Histolab“ laboratoriji za patologiju u Beogradu
- Korišćeno je tkivo humanog bubrega 30 kadavera starosti 20-85 godine.
- Uzimanje uzoraka je izvođeno u okviru 24 h od vremena nastupanja smrti
- Kod kadavera prethodno nije dijagnostifikovano oboljenje bubrega kao ni hipertenzija, dijabetes ili neko ekstrarenalno oboljenje koje bi moglo dovesti do oštećenja bubrega
- Sa frontalnog preseka desnog bubrega uziman je klinasti isečak tkiva dimenzija 1 x 1 cm koji je zahvatao deo bubrežne piramide, labirinta i kolumne

Histohemijske metode

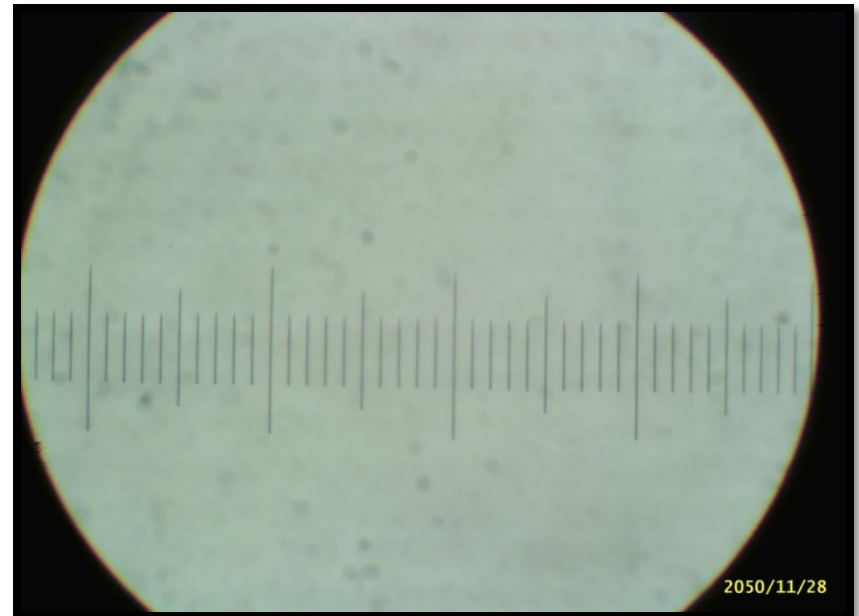
- uzorci su fiksirani u puferisanom 10% neutralnom formalinu tokom 12 sati i zatim rutinskim postupkom kalupljeni u paraplastu.
- Nakon toga preseci tkiva debljine 5 μm su bojeni trihromnim bojenjem za vezivno tkivo (modifikacija po Malloryju).
- Morfološka analiza je vršena uz pomoć mikroskopa „Olympus C011“, pri uvećanju 400x.
- Karakteristični glomeruli su fotografisani uz pomoć digitalne kamere „Praktica DPix 3000“, koja je adapterom pričvršćivana za okular mikroskopa.



Veličina dobijenih digitalnih snimaka ispitivanih struktura je iznosila 2560 x 1920 piksela.

Morfometrijska analiza histochemijske reakcije

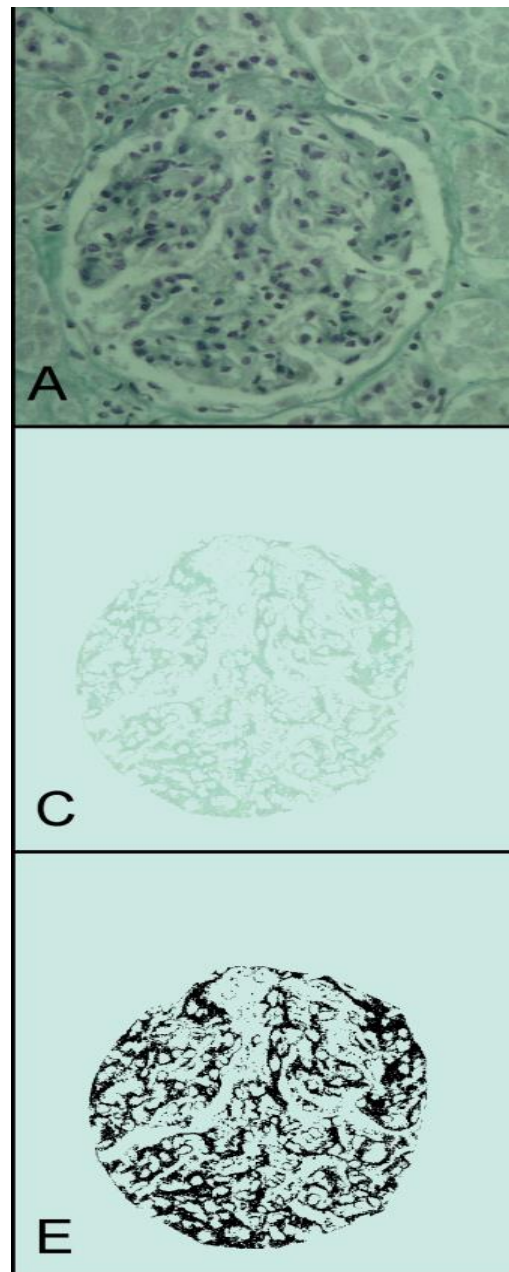
- Morfometrijska analiza vršena je uz pomoć programa za analizu i procesiranje digitalne slike ImageJ (Abramoff, 2004, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>).
- Digitalne 24 bit-ne fotografije RGB formata renalnih korpuskula pri uvećanju 400x su za potrebe analize konvertovane u crno bele 8 bit-ne slike.
- Pre izvođenja same analize, vršena je specijalna kalibracija sistema uz pomoć objektnog mikrometra (1:100), koji je slikan pod uvećanjem na kojima je vršena morfometrijska analiza struktura glomerula (400x).



Morfometrijska analiza histochemijske reakcije

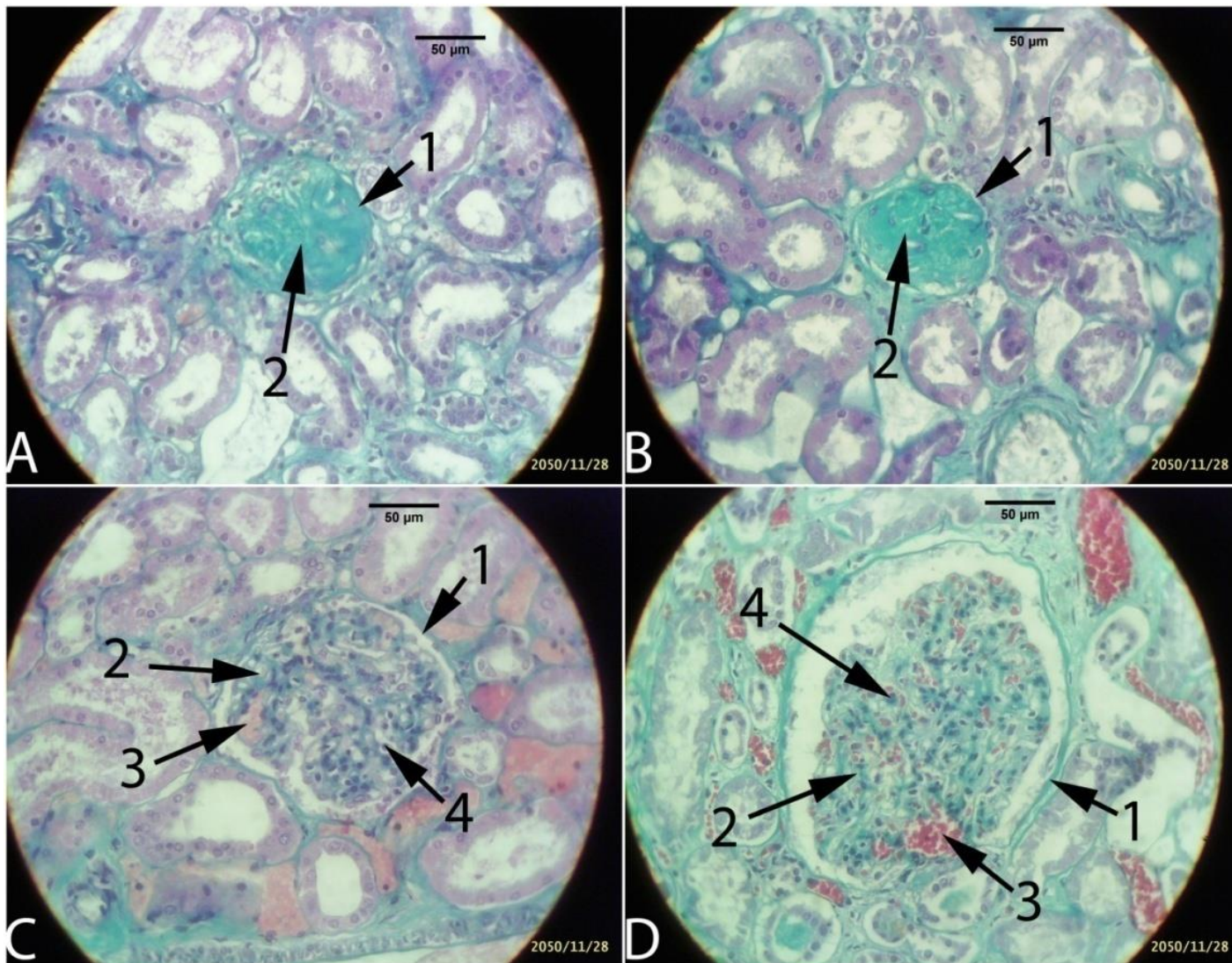
- Za histochemijsku reakciju analizirano je maksimalno 28 glomerula po jednom slučaju, a ukupno 743 glomerula kod svih 30 slučajeva slikano je 7 (Scl) ukoliko postoje, zatim po 7 glomerula bez prisustva skleroze lokalizovanih SC, JM i C.
- uz pomoć poligonalne selekcije i ROI manager-a vršena selekcija glomerularnog prostora uz odstranjivanje ostalih delova korpuskula sa slike uz pomoć **Edit - Clear Outside** opcije i vršeno merenje morfometrijskih parametara (prosečne A_G , prosečnog D_F , B_G , prosečnog D_M i D_m prečnika glomerula)
- Broj ćelija na jedinicu površine glomerula određivan je uz pomoću alatke za brojanje ćelija („cell counter“)

- Za izdvajanje delova mezangijuma ispitivanog glomerula sa prisustvom karakteristično zeleno prebojenog vezivnog tkiva i korišćen je plugin ImageJ softvera „**Colour Based Tresholding**“ u okviru kog se prvo pomoću pravougaone selekcije uzorkovana zelena ili braon boja veziva iz tri različita dela mezangijuma glomerula.
- Nakon toga sa digitalne slike su odstranjivani delovi glomerula koji nisu predstavljali vezivno tkivo, a tako dobijena slika konvertovana u binarnu koristeći Process - Binary – Make Binary opciju.
- **Potom je vršeno određivanje aree prisutnog vezivnog tkiva , čiji procentualni udeo u strukturi glomerula je dobijan kao količnik aree vezivnog tkiva i aree celog glomerula**



REZULTATI

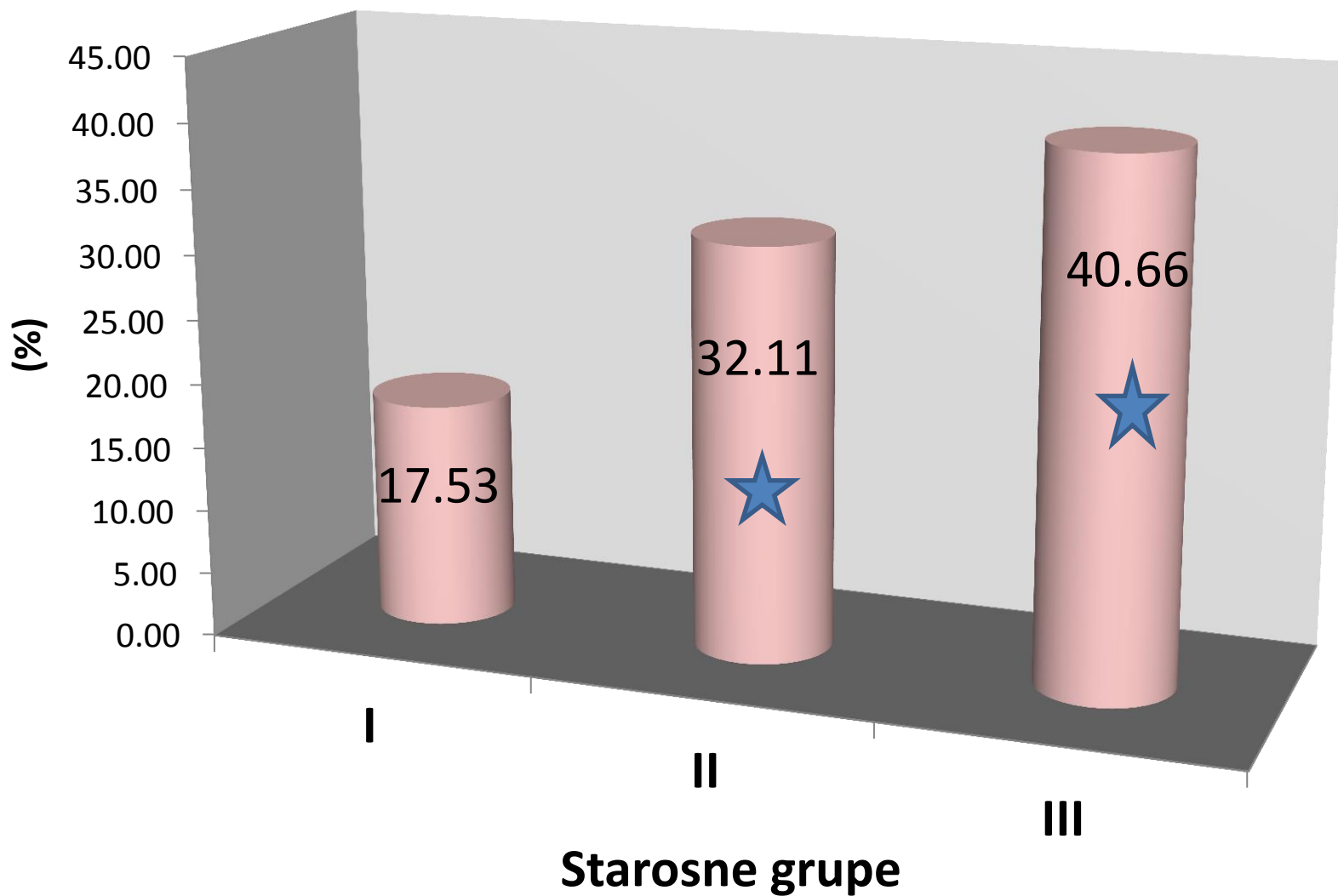
Morfološka histohemijska analiza



Slika 1A - Sklerotični renalni korpuskul osobe stare 48 godina, muškog pola; B - Sklerotični renalni korpuskul osobe stare 39 godina, ženskog pola; C - Normalni renalni korpuskul osobe stare 48 godina, muškog pola; D - Hipertrofični renalni korpuskul osobe stare 78 godina, muškog pola; 1-Bowmanova kapsula, 2-vezivno tkivo, 3-krvni sudovi, 4-jedra; trihromno bojenje - modifikacija po Malloryju; 400x

Tabela 1. Starosne grupe slučajeva

	Starost	$A_G (\mu\text{m}^2)$	$B_G (\mu\text{m})$	$D_M (\mu\text{m})$	$D_m (\mu\text{m})$	$D_F (\mu\text{m})$	$A_{VT} (\mu\text{m}^2)$	VT%	$N_n(1/\mu\text{m}^2) \times 10^{-3}$									
Klaster	I (n=6)																	
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	29	27	15605.61	15639.20	463.64	465.11	154.99	157.53	126.43	127.08	161.47	164.43	2601.18	2451.77	17.53	15.16	6.9	7.1
SE	2	/	1157.63	/	17.16	/	6.32	/	4.61	/	6.24	/	133.16	/	2.28	/	0.2	/
95% LCL	24	25	12629.84	11055.55	419.53	393.21	138.73	128.21	114.57	108.91	145.41	134.60	2258.87	2336.03	11.67	14.69	6.4	6.2
95% UCL	33	34	18581.39	19991.87	507.76	521.23	171.25	176.25	138.28	144.30	177.52	181.76	2943.48	3012.00	23.38	28.86	7.5	7.4
Klaster	II (n=11)																	
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	44	45	15982.37	14524.17	466.58	439.88	157.16	148.42	125.03	122.35	163.44	155.02	4468.52	4280.17	32.11	33.48	6.1	6.0
SE	2	/	1299.80	/	18.04	/	6.64	/	4.61	/	6.72	/	213.61	/	1.42	/	0.2	/
95% LCL	40	38	13086.23	12873.85	426.38	416.36	142.37	137.36	114.75	112.19	148.46	144.63	3992.57	3761.00	28.96	30.41	5.7	5.6
95% UCL	49	50	18878.51	17306.07	506.79	490.13	171.95	166.27	135.30	129.78	178.41	172.25	4944.48	5245.75	35.27	34.91	6.4	6.5
Klaster	III (n=13)																	
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	71	71	15340.53	14772.57	456.81	462.46	153.44	152.87	121.01	119.92	160.53	160.78	5496.72	5507.65	40.66	41.58	5.1	5.0
SE	2	/	1017.91	/	15.08	/	4.51	/	4.31	/	4.56	/	364.47	/	1.19	/	0.2	/
95% LCL	65	63	13122.69	12551.79	423.97	414.25	143.61	140.12	111.61	109.28	150.61	147.03	4702.62	4347.51	38.08	35.96	4.7	4.5
95% UCL	76	78	17558.37	19091.36	489.66	516.56	163.27	170.55	130.40	138.91	170.46	176.88	6290.83	6600.06	43.25	44.32	5.6	5.9



Grafikon 1. Prosečan procenat vezivnog tkiva po glomerulu ispitivanih slučajeva dobijenih starosnih grupa

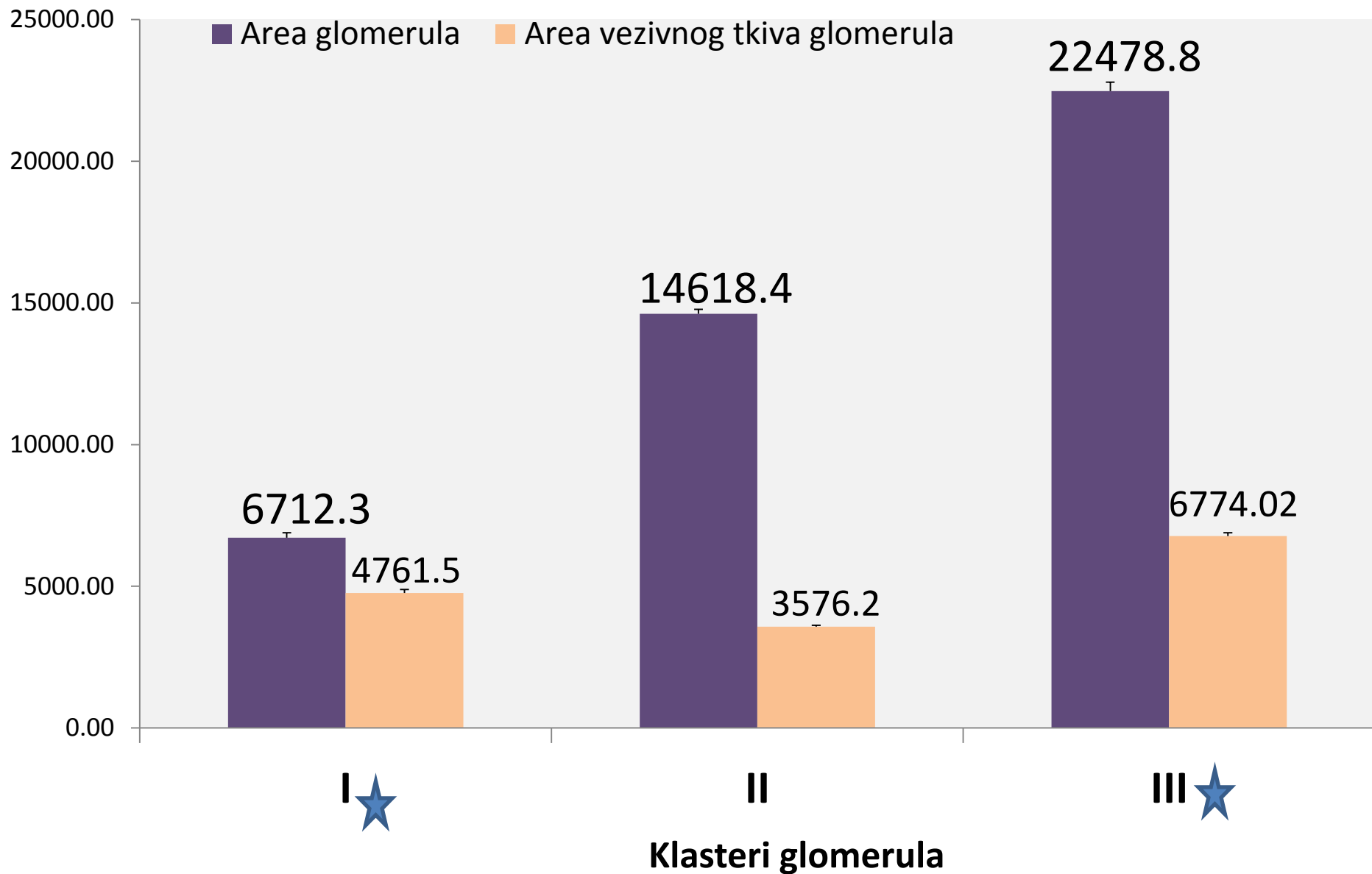
Morfometrijska analiza glomerula

Tabela 2. Morfometrijske karakteristike grupa glomerula dobijenih klaster analizom

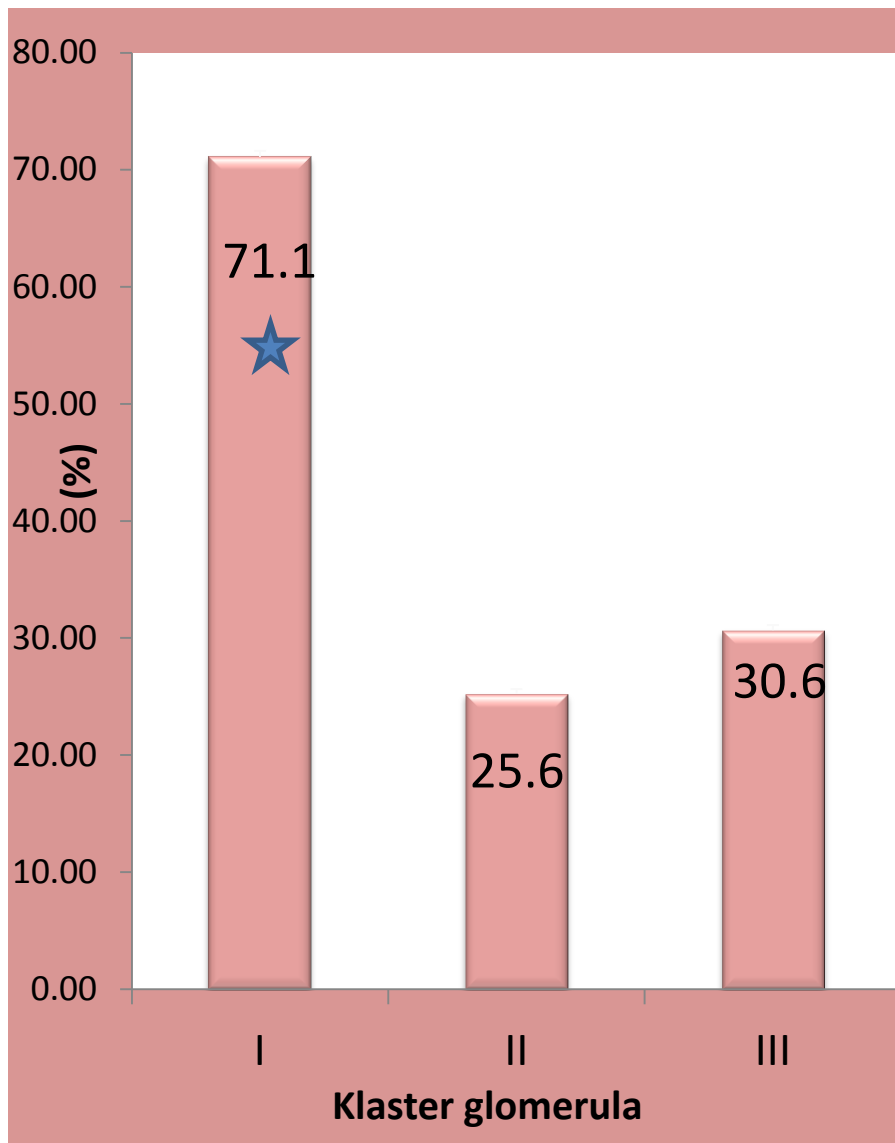
	$A_G (\mu\text{m}^2)$		$B_G (\mu\text{m})$		$D_M (\mu\text{m})$		$D_m (\mu\text{m})$		$D_F (\mu\text{m})$		$A_{VT} (\mu\text{m}^2)$		VT%		$N_n(1/\mu\text{m}^2) \times 10^{-3}$	
Klaster	I (n=114)															
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	6712.36	6520.95	302.39	302.31	102.73	100.87	81.97	82.38	107.03	105.17	4761.58	4774.59	71.10	71.77	1.7	1.6
SE	173.86		3.85		1.41		1.20		1.44		128.66		0.53		0.1	
95% LCL	6367.90	6148.01	294.76	289.59	99.93	98.80	79.60	78.91	104.18	102.06	4506.69	4273.92	70.04	69.86	1.6	1.5
95% UCL	7056.82	7013.99	310.01	314.58	105.53	106.53	84.35	85.87	109.87	110.44	5016.48	5019.23	72.16	73.24	1.8	1.8
Klaster	II (n=430)															
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	14618.41	14154.06	453.37	450.69	152.07	150.43	121.43	120.54	158.87	157.14	3576.19	3591.79	25.26	25.70	6.8	6.9
SE	154.99		2.80		0.95		0.74		0.96		47.80		0.37		0.1	
95% LCL	14313.77	13825.43	447.86	442.54	150.19	148.05	119.99	118.65	156.98	154.64	3482.23	3437.98	24.52	24.76	6.7	6.7
95% UCL	14923.05	14697.38	458.87	457.68	153.95	152.03	122.88	121.84	160.75	160.00	3670.15	3739.07	25.99	26.11	6.9	7.0
Klaster	III (n=199)															
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	22478.81	21894.61	564.24	556.76	189.36	185.69	149.84	149.53	197.22	193.01	6774.02	6406.87	30.66	31.49	5.9	5.9
SE	314.27		4.69		1.53		1.30		1.58		115.15		0.45		0.1	
95% LCL	21859.05	21188.06	554.99	546.10	186.36	183.13	147.27	146.19	194.11	189.62	6546.94	6207.42	29.76	30.54	5.7	5.8
95% UCL	23098.56	22664.15	573.50	568.77	192.37	189.62	152.40	151.94	200.33	197.60	7001.10	6588.96	31.55	32.46	6.0	6.1

Tabela 3. Rezultati posthok testa morfometrijskih karakteristika glomerula dobijenih grupa

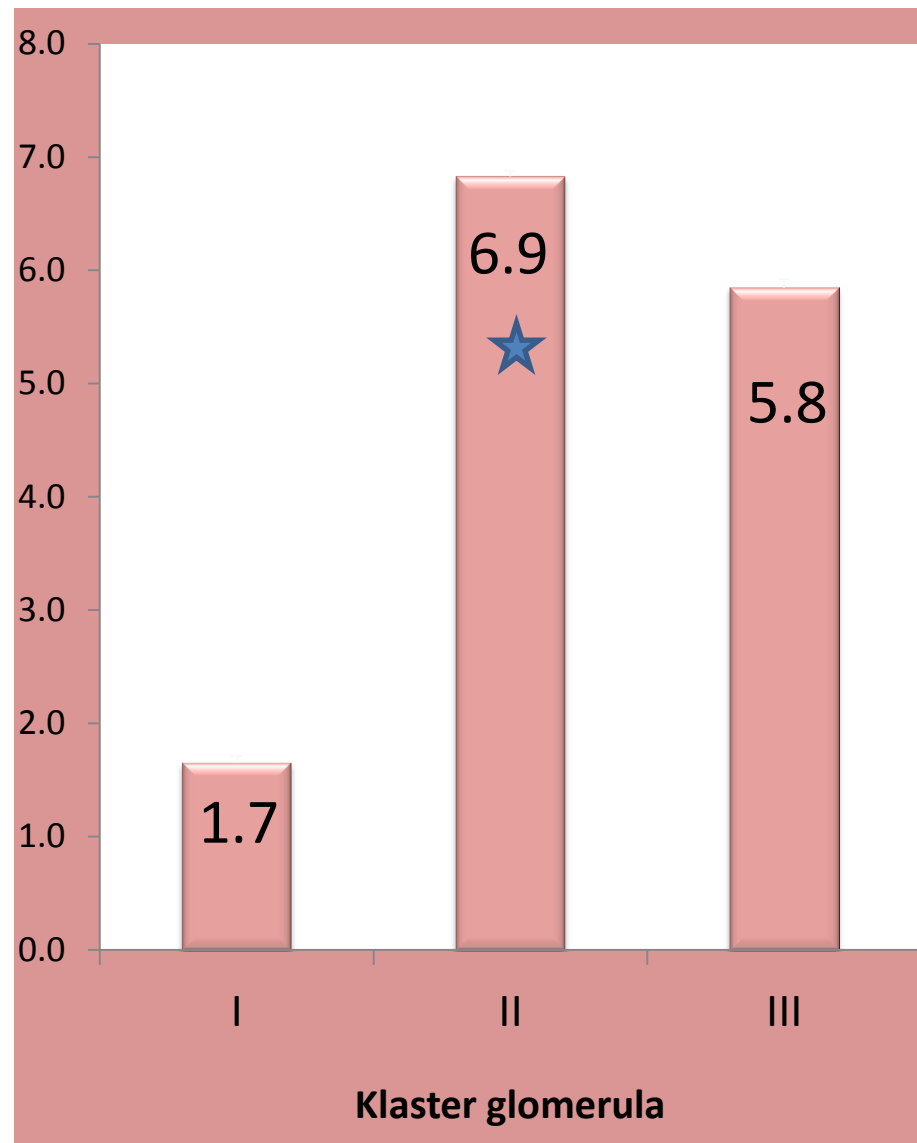
Parametar	Tukey-Kramer posthok test			Kruskal-Wallis posthok Z-test (Dunn-ov test)		
	Klaster	n	Različit od grupe	I	II	III
A _G	I	114	II, III	0	12,33	21,97
	II	430	I, III	12,33	0	14,95
	III	199	I, II	21,97	14,95	0
B _G	I	114	II, III	0	12,40	21,49
	II	430	I, III	12,40	0	14,21
	III	199	I, II	21,49	14,21	0
D _M	I	114	II, III	0	12,34	21,21
	II	430	I, III	12,34	0	13,89
	III	199	I, II	21,21	13,89	0
D _m	I	114	II, III	0	12,53	20,94
	II	430	I, III	12,53	0	13,30
	III	199	I, II	20,94	13,30	0
D _F	I	114	II, III	0	12,45	21,33
	II	430	I, III	12,45	0	13,92
	III	199	I, II	21,33	13,92	0
N _n	I	114	II, III	0	18,68	10,36
	II	430	I, III	18,68	0	8,76
	III	199	I, II	10,36	8,76	0
A _{VT}	I	114	II, III	0	7,22	8,35
	II	430	I, III	7,22	0	20,31
	III	199	I, II	8,35	20,31	0
VT%	I	114	II, III	0	18,22	11,26
	II	430	I, III	18,22	0	6,97
	III	199	I, II	11,26	6,97	0



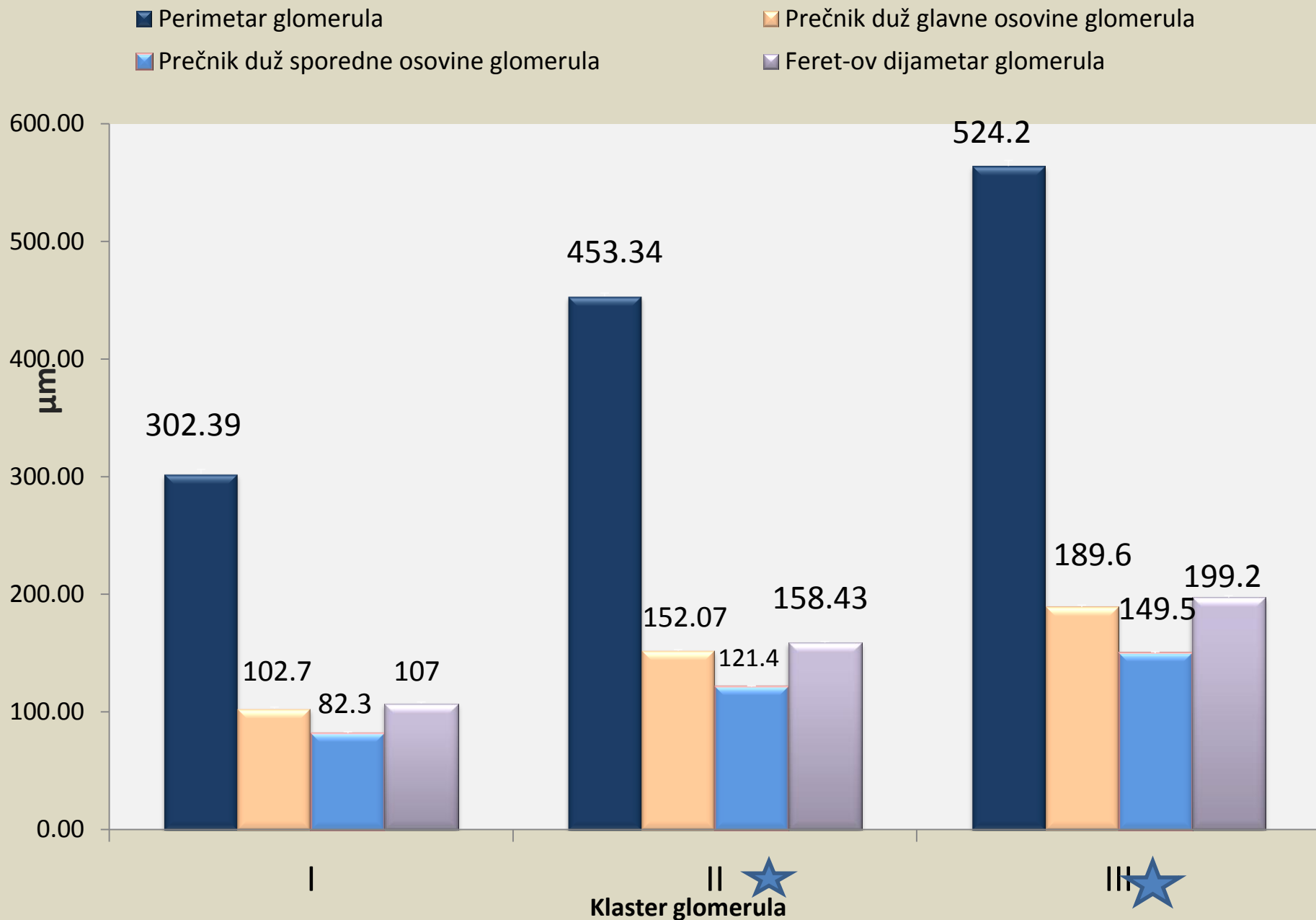
Grafikon 2. Prosečna area glomerula i prosečna area vezivnog tkiva glomerula grupa dobijenih klaster analizom



Grafikon 3. Prosečan procenat vezivnog tkiva po glomerulu grupa glomerula dobijenih klaster analizom



Grafikon 4. Prosečana celularnost grupa glomerula dobijenih klaster analizom



Grafikon 5. Prosečan perimetar, prosečan prečnik duž glavne, prosečan prečnik duž sporedne osovine i prosečan Feret-ov dijametar glomerula grupa dobijenih klaster analizom

Tabela 4. Rezultati posthok testa morfometrijskih karakteristika ispitivanih tipova glomerula unutar grupa dobijenih klaster analizom

Klaster	Tukey-Kramer posthok test			Kruskal-Wallis posthok Z-test (Dunn-ov test)		
	Grupa	n	Različit od grupe	Subkortikalni	Jukstamedularni	Kolumnarni
		II				
D _M	SC	140	JM	0	2,47	1,63
	JM	141	SC	2,47	0	0,87
	C	149		1,63	0,87	0
A _{VT}	SC	140	C	0	1,87	2,39
	JM	141		1,87	0	0,49
	C	149	SC	2,39	0,49	0
Klaster		III				
B _G	SC	69		0	0,26	2,26
	JM	69	C	0,26	0	2,51
	C	61	JM	2,26	2,51	0
D _m	SC	69		0	1,34	1,72
	JM	69	C	1,34	0	3,02
	C	61	JM	1,72	3,02	0

Dunnov test – medijane se značajno razikuju za $z > 1.96$

Bonferroni test – medijane se značajno razlikuju za $z > 2.39$

Tabela 5. Prosečan perimetar ispitivanih tipova glomerula unutar grupa glomerula dobijenih klaster analizom

$B_G (\mu\text{m})$								
Glomeruli	Sklerotični		Subkortikalni		Jukstamedularni		Kolumnarni	
Klaster	I (n=114)							
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	302.18	302.3	325.69	325.69	/	/	/	/
SE	3.88	/	/	/	/	/	/	/
95% LCL	294.50	289.48	/	/	/	/	/	/
95% UCL	309.86	312.09	/	/	/	/	/	/
Klaster	II (n=430)							
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	/	/	447.56	448.34	461.62	453.56	451.01	450.56
SE	/	/	4.39	/	4.70	/	5.30	/
95% LCL	/	/	438.87	435.90	452.33	441.06	440.53	437.13
95% UCL	/	/	456.24	459.95	470.92	472.62	461.50	459.94
Klaster	III (n=199)							
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	★ \bar{X}	Md	★ \bar{X}	Md
Vrednost	/	/	571.44	561.14	572.95	568.77	546.26	538.85
SE	/	/	7.39	/	6.85	/	9.96	/
95% LCL	/	/	556.69	538.68	559.29	553.06	526.32	515.80
95% UCL	/	/	586.18	583.07	586.62	583.25	566.19	553.99



Dunnov test – medijane se značajno razikuju za $z > 1.96$

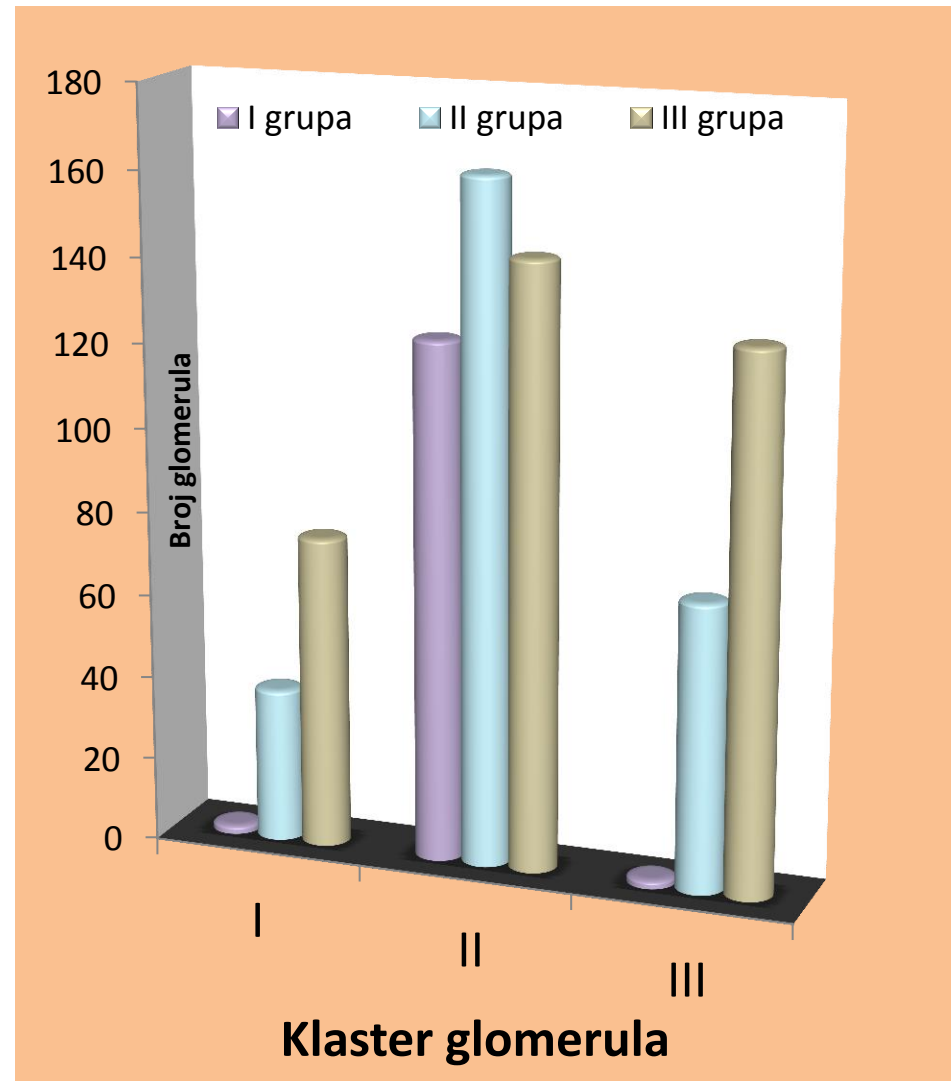
Tabela 6. Prosečna area vezivnog tkiva ispitivanih tipova glomerula grupa glomerula dobijenih klaster analizom

A _{VT} (μm ²)								
Glomeruli	Sklerotični		Subkortikalni		Jukstamedularni		Kolumnarni	
Klaster	I (n=114)							
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	4752.94	4765.16	5738.79	5738.79	/	/	/	/
SE	129.51	/	/	/	/	/	/	/
95% LCL	4496.33	4271.133	/	/	/	/	/	/
95% UCL	5009.54	5015.633	/	/	/	/	/	/
Klaster	II (n=430)							
Parametar	\bar{X}	Md	★ \bar{X}	Md	\bar{X}	Md	★ \bar{X}	Md
Vrednost	/	/	3409.96	3460.73	3612.29	3715.30	3698.20	3647.34
SE	/	/	82.85	/	84.41	/	79.98	/
95% LCL	/	/	3246.15	3021.73	3445.41	3410.40	3540.15	3393.33
95% UCL	/	/	3573.77	3733.34	3779.18	3962.03	3856.25	3903.60
Klaster	III (n=199)							
Parametar	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md	\bar{X}	Md
Vrednost	/	/	6873.67	6423.22	6864.17	6433.10	6559.35	6200.38
SE	/	/	210.90	/	206.64	/	172.85	/
95% LCL	/	/	6452.81	6124.01	6451.83	6120.01	6213.59	5922.16
95% UCL	/	/	7294.52	7106.97	7276.51	7120.32	6905.11	6713.03

Tabela 7. Zastupljenost klastera glomerula unutar starosnih grupa slučajeva dobijenih klaster analizom

Klaster glomerula	Starosna grupa			Σ
	I	II	III	
I	2	37	75*	114
II	124	162*	144	430
III	2	69	128*	199
Σ	128	268	347	743

Dobijene i očekivana distribucija klastera glomerula unutar starosnih grupa dobijenih klaster analizom se statistički značajno razlikuju ($\chi^2=118.91$, $SS=4$, $p=0.000000$)



Grafikon 6. Zastupljenost klastera glomerula unutar starosnih grupa ispitivanih slučajeva dobijenih klaster analizom

DISKUSIJA I ZAKLJUČAK

- Ranija istraživanja pokazala su da se glomeruli koji su lokalizovani u jukstamedularnoj regiji razvijaju prvi i krupniji su od superficijalnih glomerula pri rođenju i tokom ranog postnatalnog života (Souster i Emery, 1980). **Bez obzira na normalne morfološke parametre koje pokazuju jukstamedularni glomeruli koje smo ispitivali, oni zbog svojih razvojnih karakteristika i prisustva šantova na rođenju u oko 9% slučajeva, poseduju najviši rizik za nastanak patoloških promena (Silva, 2005a).**
- Mnogobrojni radovi i udžbenici koji se bave anatomijom bubrega navode da su jukstamedularni glomeruli za 50% veći od superficijalnih glomerula (Herbert i sar., 2001; Silva, 2005; Brenner, 2008). **Rezultat našeg istraživanja da area vezivnog tkiva signifikantno raste (27.6 %) kod kolumnarnih, morfološki normalnih glomerula podupire stav da se prve promene u smislu povećanog rizika od hipertrofije i skleroze upravo dešavaju u unutrašnjoj zoni kore.**
- **Ono što je zajedničko za naše i istraživanje drugih autora jeste stav da su funkcionalno veće potrebe ovih nefrona uzrok njihovog uvećanja (Silva, 2005; Martin i Sheff, 2007; Zhou, 2008).**

Sa aspekta značajnog učešća hipertrofije glomerula u procesu glomeruloskleroze, rezultati dobijeni tokom našeg istraživanja koji ukazuju na signifikantan porast broja sklerotičnih i hipertrofičnih glomerula sa godinama kod ispitanika kod kojih nisu postojali znaci bubrežnih obolenja, dobijaju na značaju

Novim načinom ispitivanja i klasifikacije glomerula koji morfološki nisu pokazivali znake skleroze na osnovu aree, prisustva veziva i broja ćelija u njima, kao i pronalaženjem zonskih razlika u kori bubrega, dobijeni rezultati bi se mogli pokazati kao korisni u proceni funkcije bubrega nakon izvršene transplantacije.

Dosadašnja istraživanja su nedvosmisleno pokazala da stariji pacijenti sa završnom fazom bubrežne bolesti imaju značajan benefit od transplantacije bubrega.

Relativni statistički rizik od odbacivanja grafta je sličan kako za pacijente mlađe, tako i za pacijente starije od 65 godina i najviše zavisi od prisutnih pridruženih bolesti, koje pored odbacivanja grafta, kod starijih pacijenata mogu da dovedu često i do komplikacija koje završavaju njihovom smrću.

Osim starosne granice primaoca jako je bitno odrediti i samo stanje i starosnu granicu donora posebno ukoliko se radi o kadaveričnim transplatacijama.

Metod kvantifikacije veličine glomerula, veziva u njima i broja ćelija, korišćen tokom našeg istraživanja mogao bi se pokazati kao koristan u evaluaciji donorskog tkiva za bubrežnu transplantaciju.

Značajan je podatak da starost kadaveričnih donora bubrega u stalnom porastu. Takozvani „prošireni kriterijumi za donora“ omogućavaju uzimanje bubrega od donora sa preko 60 godina ili donora sa preko 50 godina i do dva komorbiditeta, uključujući hipertenziju, smrt od kardiovaskularnih oboljenja, serumske vrednosti kreatinina veće od 1,5 mg/100 ml

Pretpostavlja se da implantacija jednog bubrega može ići u prilog nastanku hiperfiltraciono posredovanom oštećenju glomerula usled neravnoteže između mase nefrona i veličine primaoca. To dalje izazva glomerularno uvećanje, a nakon toga glomerulosklerozu i na kraju progresivnu bubrežnu insuficijenciju (Brenner i Mackenzie, 1997).

Smatramo da glomerularno uvećanje može da predstavlja neophodan preduslov da presađeni bubreg postigne adekvatnu bubrežnu funkciju, što bi značilo da nalaz visokih vrednosti aree donorskih glomerula, mogao da sugeriše da su takvi donorski bubrezi sa verovatno nižim glomerularnim brojem već iscrpli sposobnost dalje funkcionalne adaptacije nakon izvršene transplantacije.

Podaci u literaturi o potencijalnim donorima srednje životne dobi (tokom našeg istraživanja grupa slučajeva starosti od 40-49 g.) su veoma oskudni.

Rezultati našeg istraživanja su ukazali da bi ovi ispitanici mogli da poseduju signifikantno veći broj na prvi pogled morfološki normalnih, ali što je još i bitnije prema morfometrijskim karakteristikama glomerula koji bi mogli pripadati grupi hipertrofičnih glomerula, u odnosu na mlađu grupu. Dodatno, u ovoj starosnoj grupi morfometrijski normalni glomeruli su u najvećoj meri uočeni u kolumnama, a hipertrofični jukstamedularno.

U skladu sa rezultatima našeg istraživanja sprovedenog na obdukcijском materijalu, moglo bi se zaključiti da sama starost donora ne bi trebala da predstavlja problem ukoliko se histološki nalaz bubrega pokaže kao adekvatan. Takođe, ukoliko i mladi donori pre transplantacije pokazuju veliki broj uvećanih glomerula to može biti razlog eventualnog odbacivanja grafta.

Smatramo da bi ovakvi rezultati mogli ići u prilog stanovištu da za transplantaciju najveći značaj može da ima morfometrijska procena veličine morfološki normalnih glomerula, a ne samo procena njihovog ukupnog broja, kao i broja uočenih manifestno sklerotičnih glomerula