



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC SOCIETY OF NEPHROLOGY

25^ο Πανελλήνιο
Συνέδριο

ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ

W
W
W
·
2
5
P
S
N
·
G
R


ΜΕΓΑΡΟ
ΔΙΑΦΑΝΕΣ
ΣΥΝΕΔΡΙΑΚΟ
ΚΕΝΤΡΟ

19-21 ΙΟΥΝΙΟΥ 2024

Α Θ Η Ν Α

«ΝΕΦΡΟ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ»

Ιδιοπαθής Υπέρταση και Renal Functional Reserve (RFR)

Δαμιανάκη Αικατερίνη

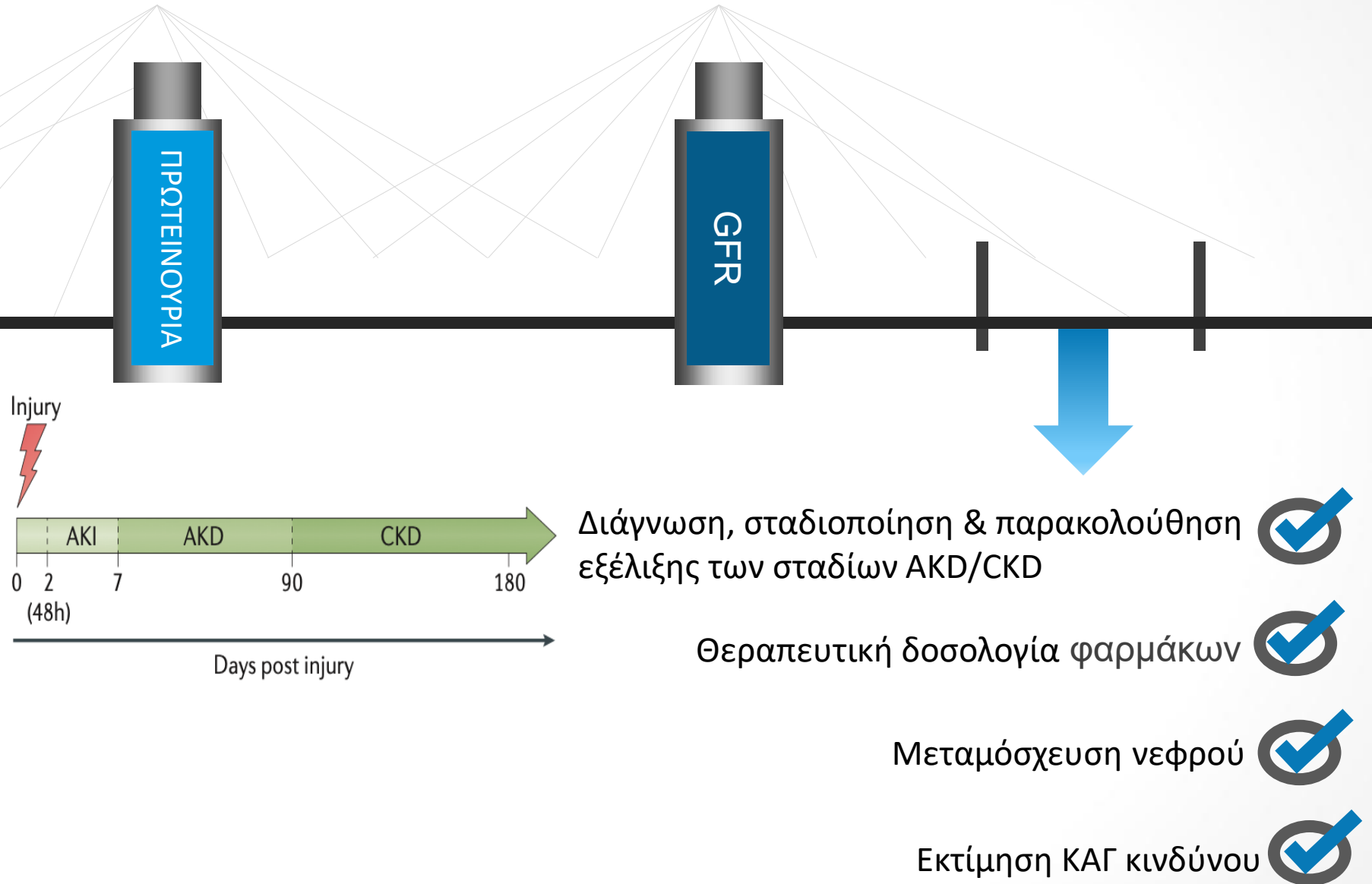
MD, MsC, PhD

*Επιστημονικός Συνεργάτης Τμήματος Νεφρολογίας και Υπέρτασης,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λωζάνης, Ελβετία*

Καμία σύγκρουση συμφερόντων



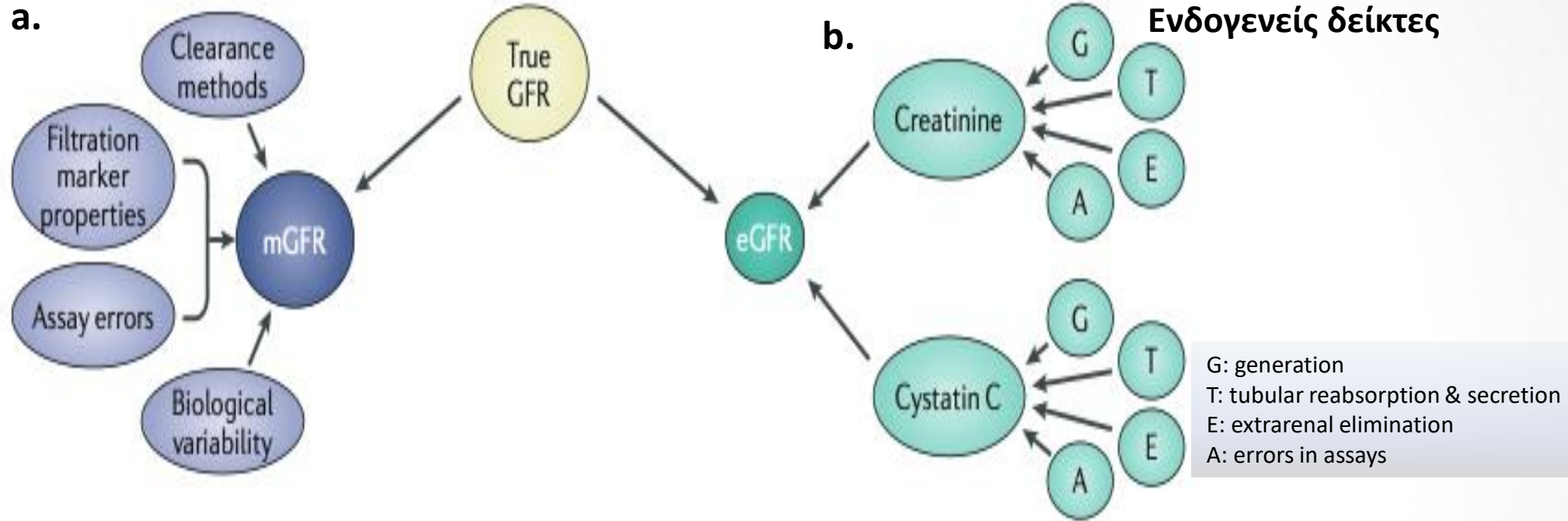
Εκτίμηση Νεφρικής Λειτουργίας



Πόσο κοντά είμαστε στον αληθινό (true) GFR?

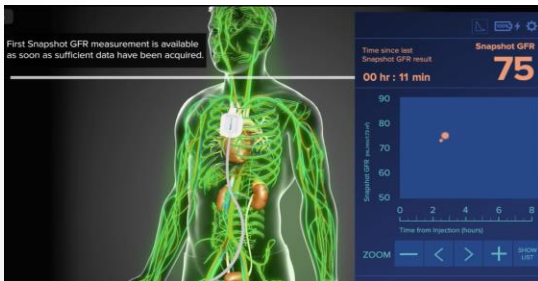
Εξωγενείς δείκτες:

Inulin **, ραδιοϊσότοπα:
⁵¹Cr EDTA, ^{99m}Tc-DTPA κ.ά



c. Εξισώσεις eGFR βασιζόμενες σε ενδογενείς δείκτες (CKD-EPI, MDRD, Cockcroft)

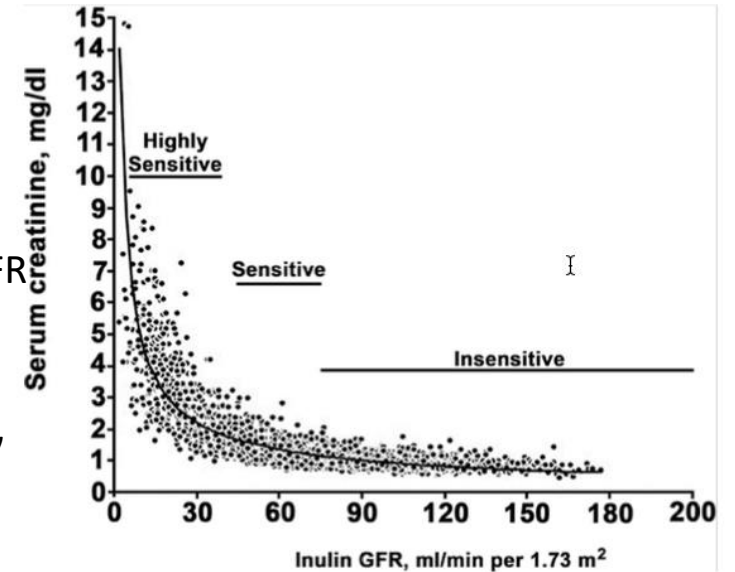
d. Real-time GFR: fluorescent GFR markers (Iumitrac[□]) and transdermal detection by sensor (phase 3 studies waiting for FDA approval)



Περιορισμοί στην καθημερινή ρουτίνα του Νεφρολόγου



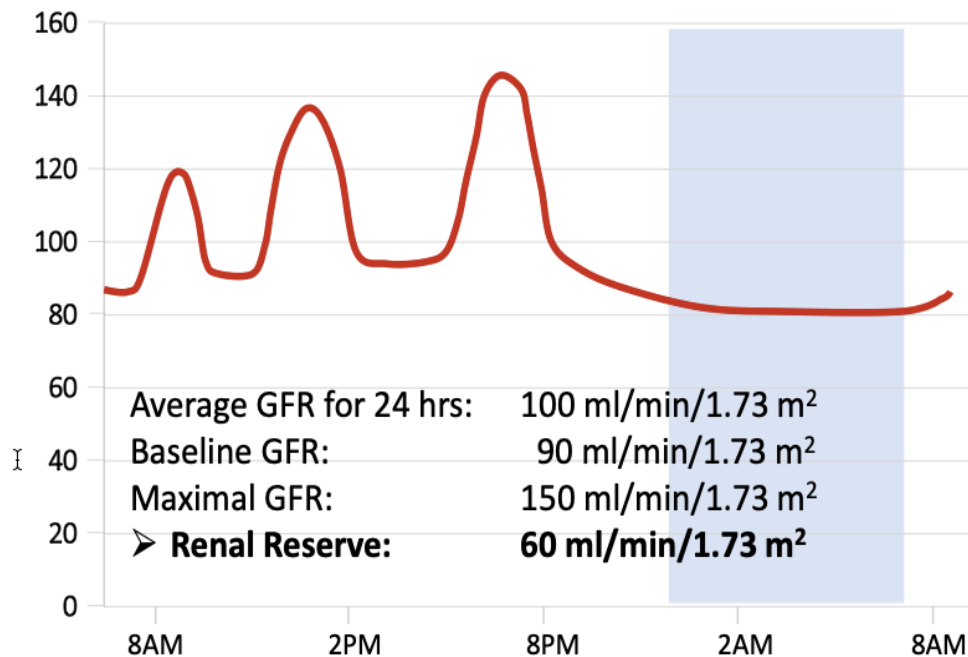
- SCr: **αργός και μη ευαίσθητος δείκτης** όταν συμβαίνουν αιφνίδιες αλλαγές στο GFR.
- mGFR μέσω εξωγενών δεικτών (inulin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99}\text{TmDTPA}$, ιοexol): πολύπλοκες, με υψηλό κόστος και ακατάλληλες για ασταθείς ασθενείς (π.χ. στη ΜΕΘ)
- **Η SCr παρέχει ελάχιστες πληροφορίες για τη νεφρική δομή.** Άλλωστε απαιτείται δομική απώλεια >50% για να αυξηθεί η SCr
- Οι εξισώσεις «αξιόπιστες» μόνο σε **σταθερή κατάσταση**. Ο προσδιορισμός του baseline eGFR στην κλινική πράξη δεν είναι άριστης ακρίβειας.
 - Η ακρίβεια του eGFR μετριέται συχνά χρησιμοποιώντας την τιμή P30 που ορίζεται ως το % των εκτιμήσεων GFR που εμπίπτουν στο 30% του μετρούμενου GFR (ευρύ παράθυρο).
 - Στο external validation για το 2009 CKD-EPI P30=84% που σημαίνει ότι στο 84% των ασθενών με πραγματικό GFR 80ml/min/1.73m², ο εκτιμώμενος GFR πέφτει μεταξύ 56-104 ml/min/1.73m² ενώ το 16% θα έχει εκτιμώμενο πέραν από αυτό το εύρος.



Νεφρική λειτουργία & κιρκάδια διακύμανση

- Οι λειτουργίες της διήθησης, επαναρρόφησης και απέκκρισης που συνιστούν τη νεφρική λειτουργία φαίνεται να παρουσιάζουν **24ωρη διακύμανση**, με τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς υπό διερεύνηση.
- Επομένως μία **στατική μέτρηση** του GFR ίσως είναι **ανακριβής**

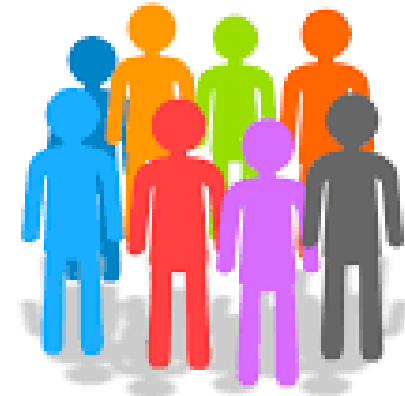
Inulin-GFR (ml/min/1.73 m²)



Factors influencing GFR	Circadian?
Filtration coefficient	Not known
Capillary hydrostatic pressure	Not known
Systemic blood pressure	Yes [14]
Renal blood flow	Yes [8]
Regulation of afferent and efferent arteriolar resistance	Yes [15]
Sympathetic system	Yes [15]
Hormones (renin, angiotensin II, PGE2, ADH, etc.)	Yes [16]
Tubuloglomerular feedback	Not known
Bowman's space hydrostatic pressure	Not known
Capillary oncotic pressure	Not known
Bowman's space oncotic pressure	Not known

Προβληματισμοί

- Επαρκούν οι πληροφορίες για τον " GFR_{bsl} " ώστε να θεωρηθεί αντικειμενικός καθρέφτης της νεφρικής λειτουργίας?
- Τελικά τί είναι αυτό που διαφοροποιεί άτομα με ίδιο " GFR_{bsl} " που παρουσιάζουν:
 - διαφορετική **νεφρική ευπάθεια (renal frailty)**?
 - διαφορετική **νεφρική έκβαση** (πλήρης ή μερική ανάκαμψη ως και εγκατάσταση CKD/ESRD μετά από επεισόδιο AKI)?



Renal reserve capacity

Kidney functional reserve

Νεφρικές Εφεδρείες

Renal Functional Reserve

Renal reserve filtration capacity

Renal Functional Response

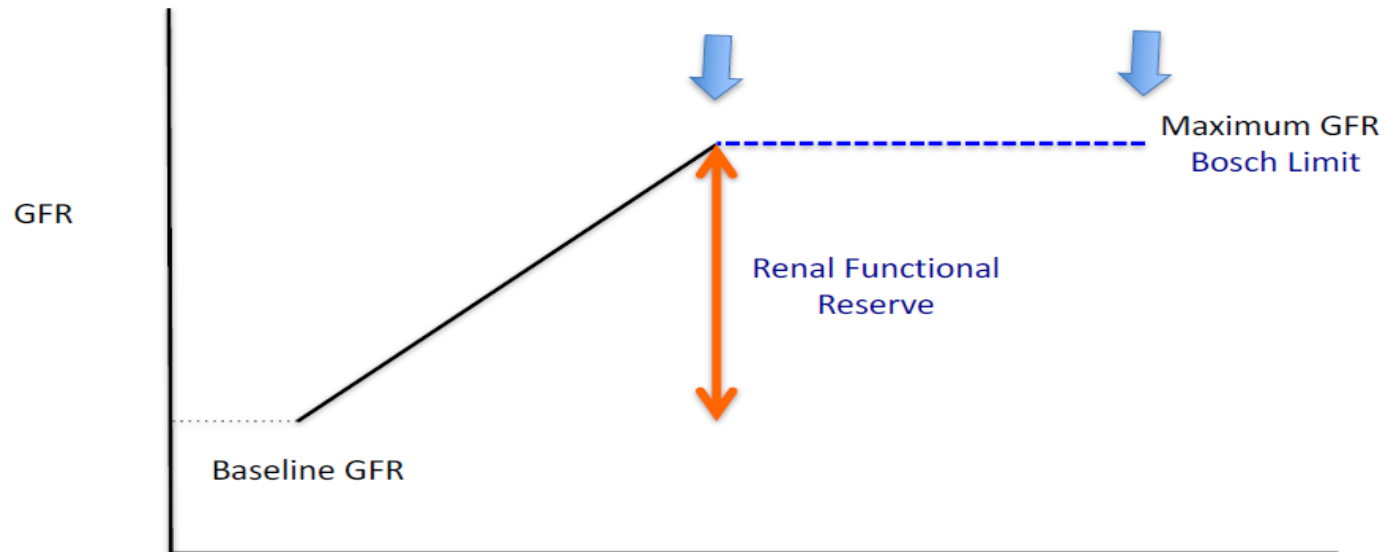
Reserve forces of the kidney

Λειτουργικές νεφρικές εφεδρείες (RFR)

- **Ορισμός:** Η ικανότητα των νεφρών να προσαρμόζονται αυξάνοντας το ρυθμό σπειραματικής διήθησης ηρεμίας (GFR_{bsl}) ως απάντηση σε φυσιολογικά ή παθολογικά ερεθίσματα
- *Renal Functional Reserve* = $(GFR_{stress} - GFR_{bsl})$

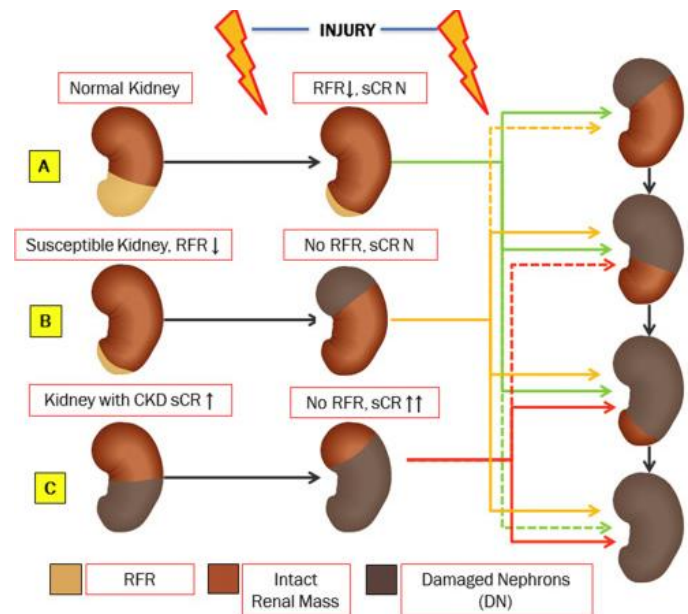
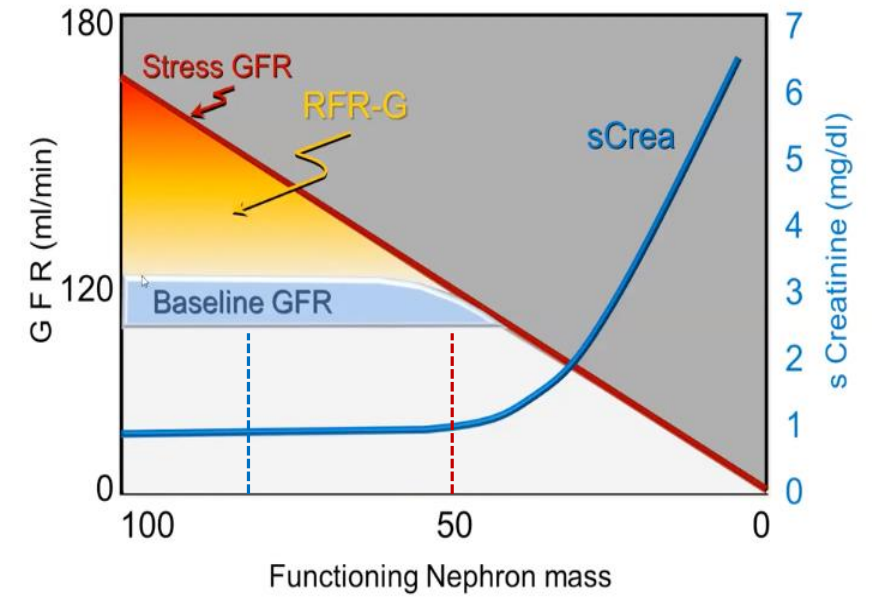
Προτεινόμενη ονοματολογία

Unstimulated GFR	Random GFR	Stimulated GFR
Unstressed GFR	Uncontrolled GFR	Stressed GFR
Basal GFR	Actual GFR	Peak GFR
Baseline GFR	Reference GFR	Maximal or maximized GFR
Resting GFR		Maximal filtration capacity
Minimal GFR		



Νεφρική Λειτουργία και «stress»

- Το GFR_{bsl} μπορεί να είναι **φυσιολογικό** παρά τη μερική απώλεια νεφρώνων.
- Μόνο όταν **εξαντληθούν οι εφεδρείες (RFR)** και χαθεί >50% των λειτουργικών νεφρώνων, τότε αυξάνει η κρεατινίνη ορού (SCr) και η ΧΝΝ εγκαθίσταται
- Οι εφεδρείες **κινητοποιούνται** όταν συμβεί νεφρική βλάβη/stress προκειμένου να διατηρηθεί η όλη λειτουργία του οργάνου
 - σε παθολογικές καταστάσεις όπως **επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΑΚΙ, διαβήτη, υπέρταση, παχυσαρκία** αλλά και
 - σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως **κύηση, γήρας, υψηλή πρωτεϊνική διαίτα**

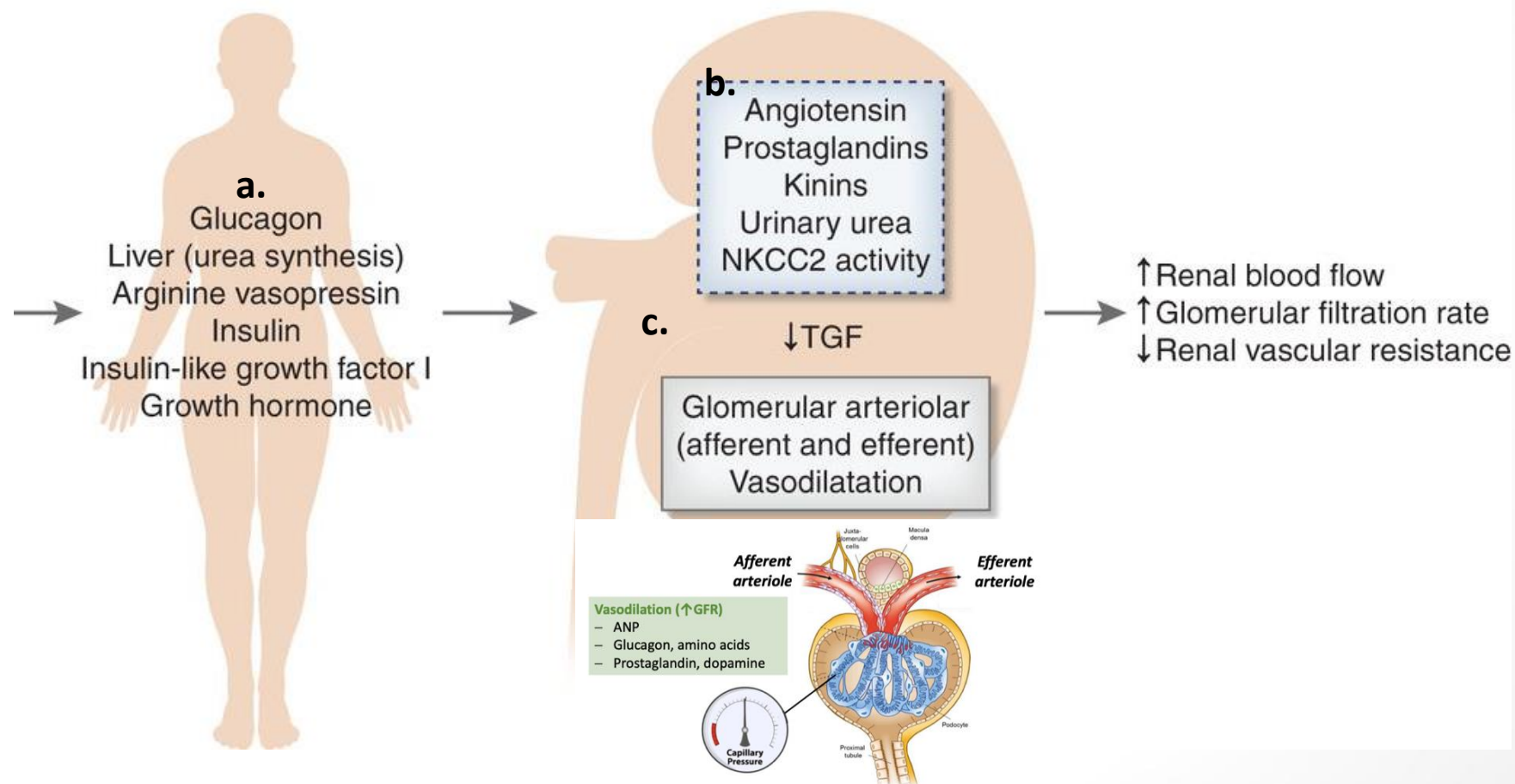


Παθοφυσιολογία

Effectors:

- a. Hormones
- b. Local mediators
- c. Changes in TGF secondary to alteration in tubular fluid composition

Pharmacological or physiological stressor (e.g. acute protein load)



'Not everything that counts can be counted and not everything that can be counted counts'

Albert Einstein

Πρωτόκολλα Μέτρησης των Νεφρικών Εφεδρειών

Ποιο ερέθισμα?

626 | B. De Moor et al.

Table 2. How to perform a renal stimulation test?

Variables	Preparatory phase: instruction and informed consent	Test day: Part 1, measuring unstimulated GFR	Test day: Part 2, stimulus
Location	Home	Hospital: recumbent position	
Duration	1 day: starting urine collection 2–3 days: when CACrC is opted 10 days: when a low-protein diet is advised	2–4 h	30–60 min to cover inges- tion and digestion
Diet	Diet 1: habitual diet until the night before RFR testing Diet 2: controlled low-pro- tein diet for at least 10 days before RFR	Fasting for at least 8 h	
Fluids	Drinking according to thirst	Drinking is stimulated: 10–20 mL/kg at start	Drinking in equal amounts to match diuresis

PO

Start cimetidine (when CACrC is chosen) according to the Hilbrands protocol
Stop NSAID, preferentially pause ACE i or angiotensin receptor blocker

IV

Introduce two separate IV lines

Stimulus option 1: 1 g/kg protein offered as **cooked meat** (containing creatinine)

Stimulus option 2: 1 g/kg protein offered as **egg whites or a commercial protein solution** (not containing creatinine)

Stimulus option 3: a 10% **IV AA solution** at a rate of 4 mL/kg/h during 3 h

Stimulus option 4: **IV dopamine** at a rate of 2 µg/kg/min (can be combined with stimulus 3)

Stimulus option 5: **IV glucagon** at a rate of 10–20 ng/kg/min during 1 h

+ Abdominal pressure (afferent vasodilation)

Προσδιορισμός GFR_{bsl} και GFR_{stress} για τον υπολογισμό του RFR με:

Blood as well as urine samples in combination with timed urine collections

24-h urine collection for reference creatinine clearance, sodium excretion and urea nitrogen appearance

GFR option 1: plasma or urinary clearance of an exogenous marker

Urine collections and samples: every 30–60 min bracketed with serum samples

GFR option 2: urinary CrC (with or without cimetidine correction)

Urine collections and samples: every 30–60 minutes bracketed with serum samples

Result

Unstimulated GFR or CrC:
mean of at least three measurements

Urine collections and samples every 30–60 min bracketed with serum samples

Stimulated GFR or Stimulated CrC:
highest of at least three measurements

Προσδιορισμός νεφρικών εφεδρειών με CrCl

Προηγείται σύσταση για χαμηλή πρωτεϊνική δίαιτα.

Νηστεία οκτώ ωρών, αποχή από αλκοόλ & καφεΐνη.

Μέτρηση ενυδατικού status (BIVA)



Φόρτιση με νερό 20ml/kg άπαξ – αναπλήρωση σε κάθε

ωριαία ούρηση με ίση ποσότητα νερού

(** U/S ουροδόχου κύστης για επιβεβαίωση)



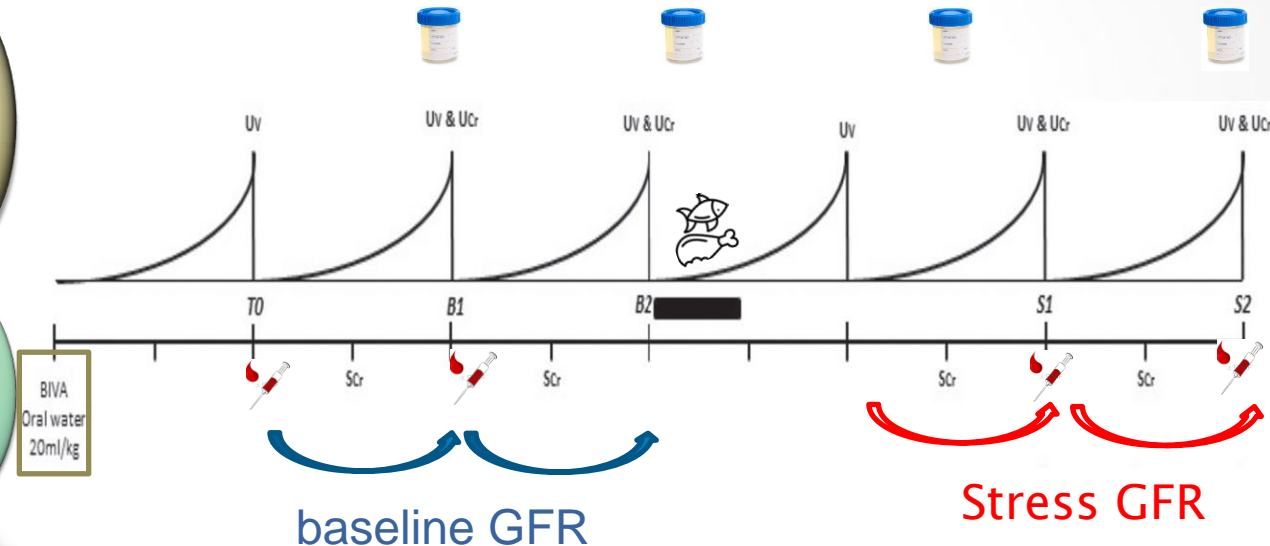
Προσδιορισμός GFR_{bsl} : δείγματα ούρων για UCr (t=60min, t=120min) και αιμοληψία για SCr (t=30min, t=90min) με εφαρμογή του τύπου της $CrCl = UCr/SCr \cdot UV/t \times 1.73/BSA$



πρωτεϊνικό φορτίο 1.2gr/kg ΣΒ



Προσδιορισμός GFR_{stress} : δείγματα ούρων για UCr (t=240min, t=300min) και αιμοληψία για SCr (t=210min, t=270min) με εφαρμογή του τύπου της $CrCl = UCr/SCr \cdot UV/t \times 1.73/BSA$



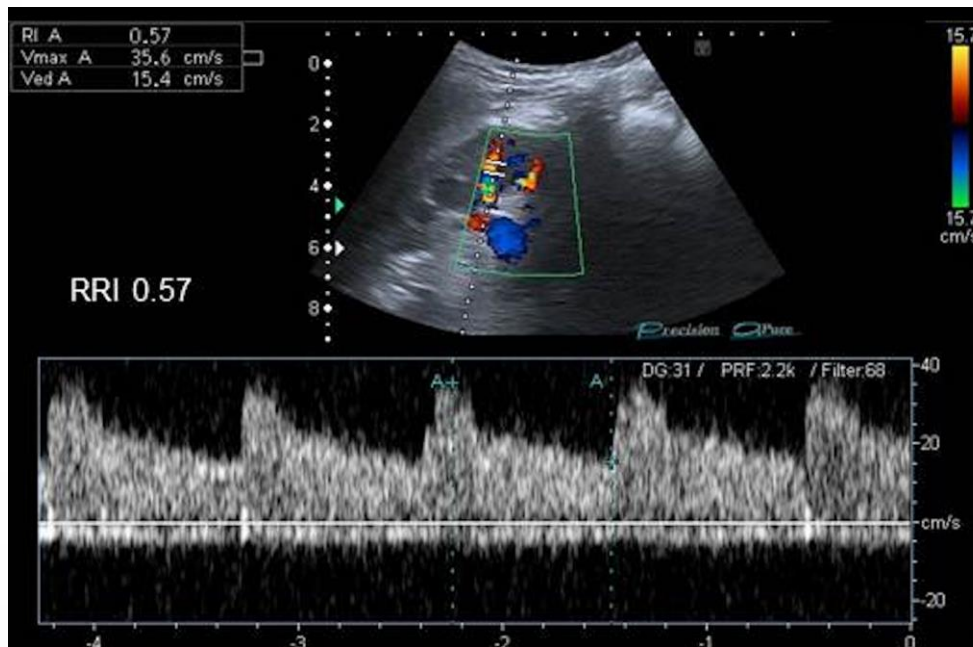
$$RFR = \text{Stress GFR} - \text{Baseline GFR}$$

Πρωτόκολλα Μέτρησης των Νεφρικών Εφεδρειών με
απεικονιστικές μεθόδους

Color Doppler Ultrasound

- Doppler US measuring Renal Resistive Index: The decrease in RVR occurs after a protein challenge → concept of renal resistive index variation (RRIV) before and after an AA infusion or applied abdominal pressure (RRIV correlated well with the RFR)

Pre protein load



Post protein load

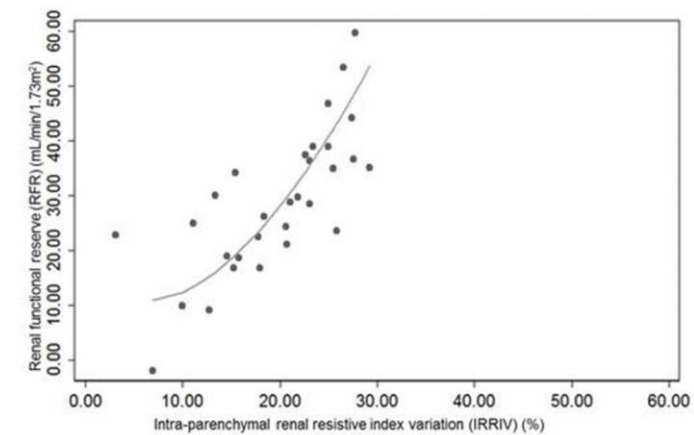
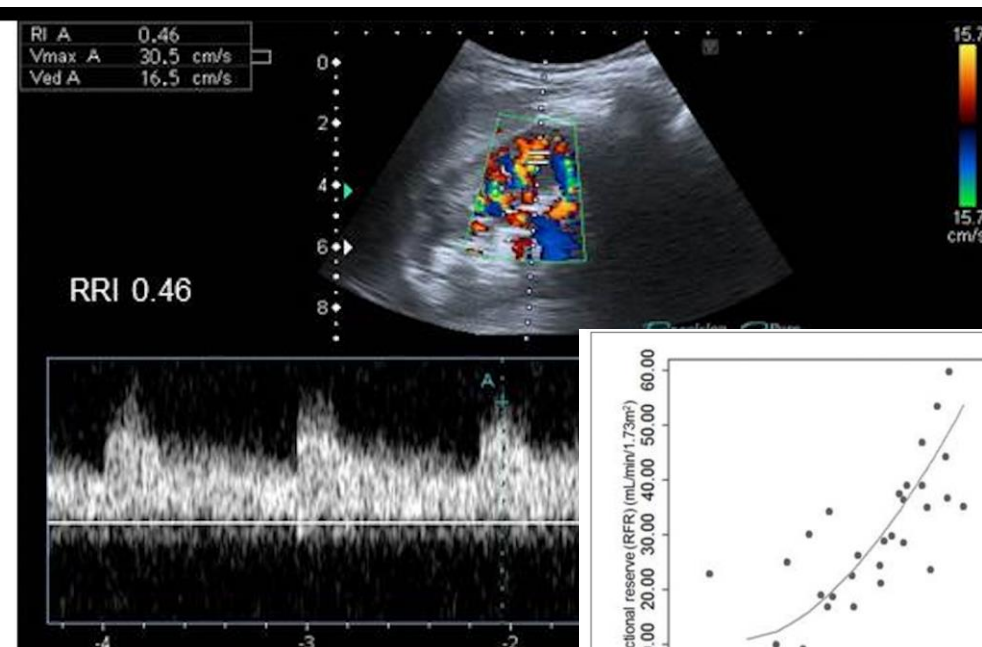
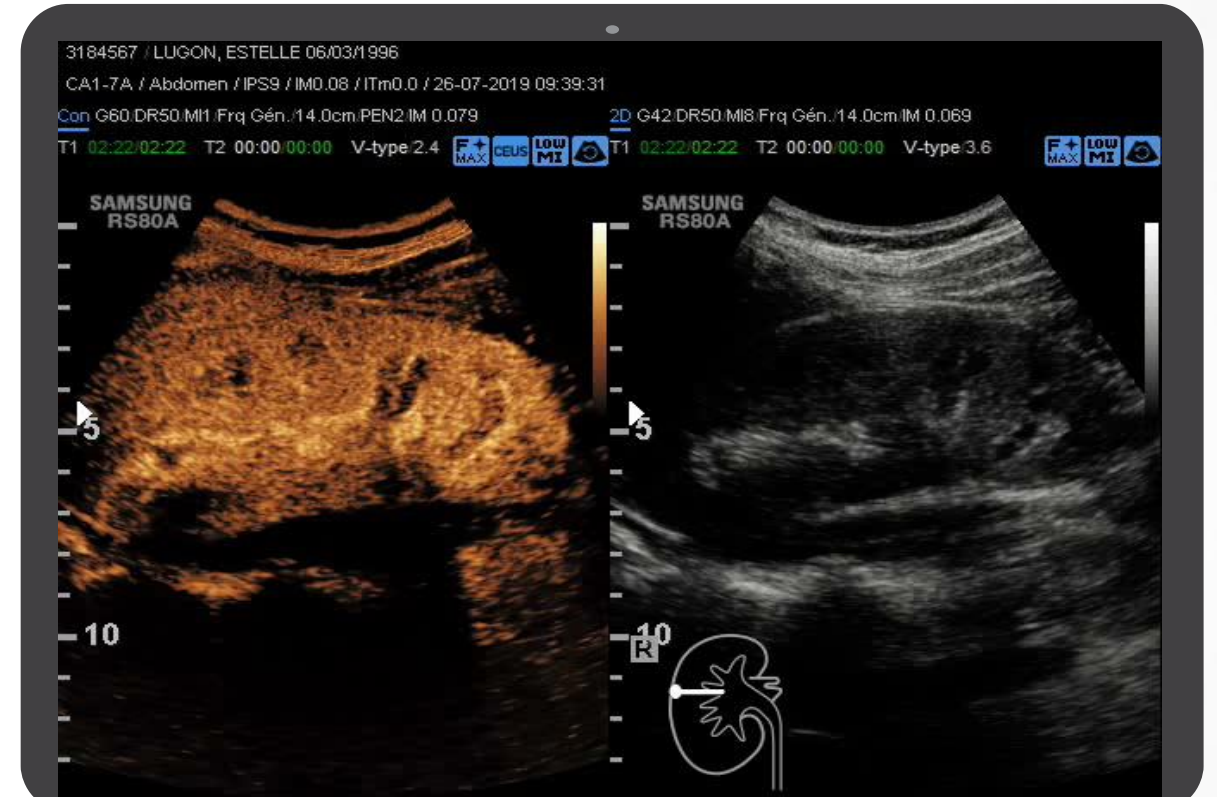


FIGURE 1 | Scatter plot of renal functional reserve and intra-parenchymal renal resistive index variation (IRRIV). IRRIV, is the difference between baseline renal resistive index (RRI) and stress RRI, expressed as percentage.

Contrast Enhanced US

- CEUS associates conventional ultrasonography with the administration of microbubbles-based contrast agents. As microbubbles remain intravascular, **CEUS can depict renal vessels as small as 40 μm .**
- Combined with Doppler has the potential to assess the complete extra- and intra-renal circulation at bedside in a short timeframe.
- The increases in GFR during RFR testing are largely explained by proportional increases in **renal blood flow (RBF)**. **CEUS may be an interesting alternative to inulin clearance**



Kalantarinia et al. (2009): a **43% increase in renal microperfusion (perfusion index)** 2 h after the administration of a protein-rich meal in 19 healthy volunteers .

Contrast-Enhanced Ultrasound and Protein Shakes Are No Alternatives for Inulin Clearance and Meat to Assess Renal Functional Reserve in Humans

Damianaki A, Brito W, Garessus J, Schneider A, Maillard M, Burnier M, Pruijm M *Kidney Blood Press Res* 2022

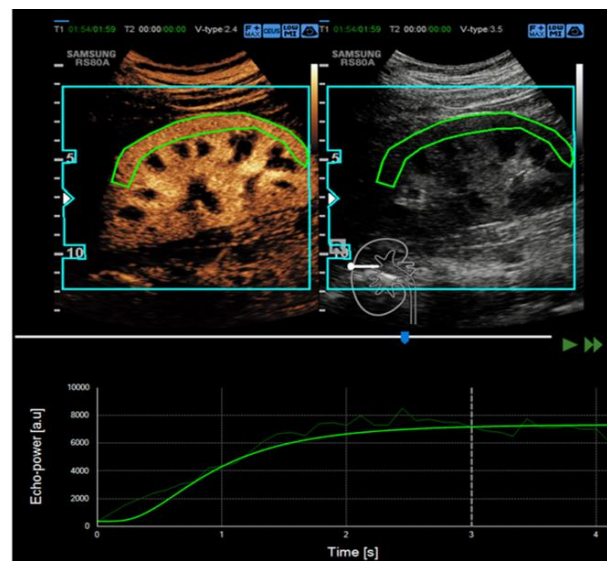
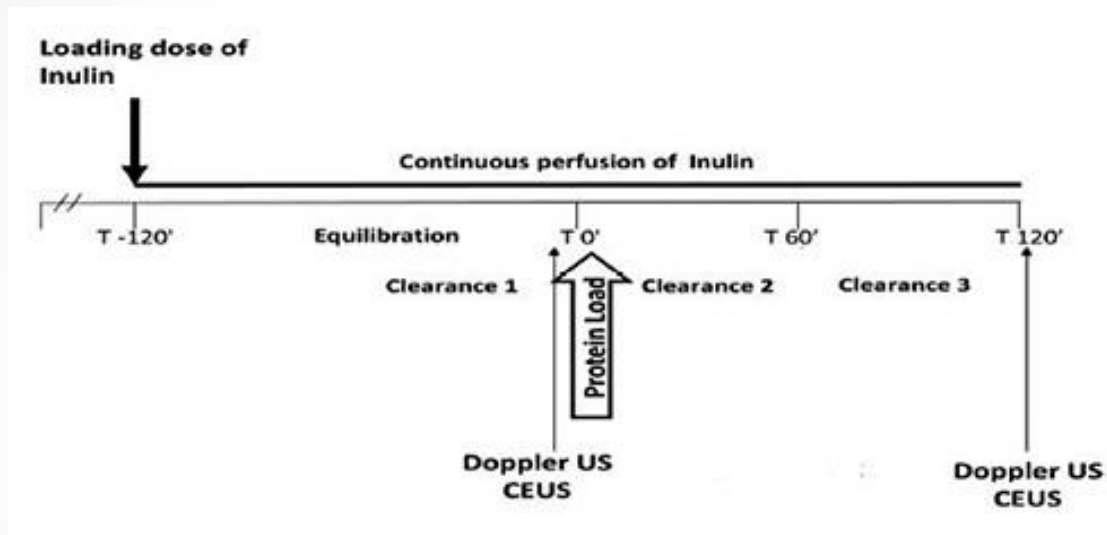


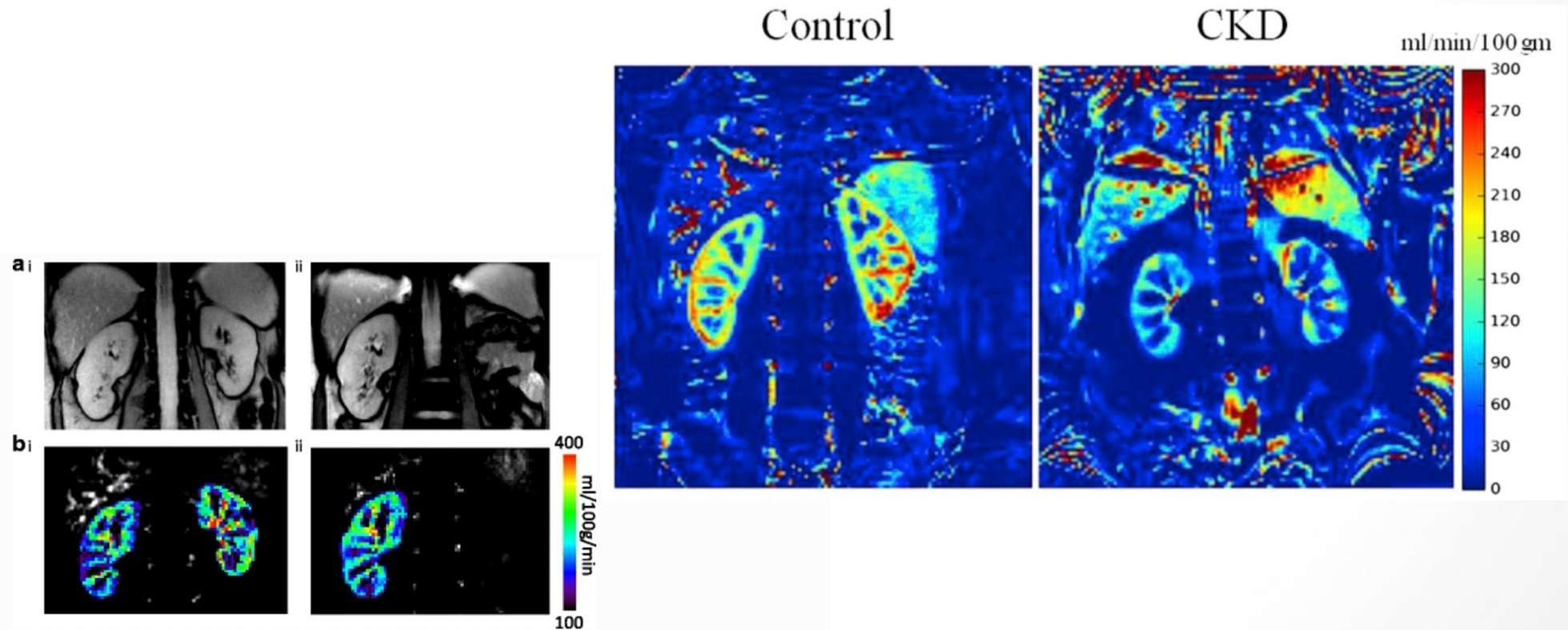
Table 3. Ultrasound parameters before and after protein load

Protein load	RRI pre (a.u.)	RRI post (a.u.)	p value	Pul pre (a.u.)	Pul post (a.u.)	p value	<i>CEUS parameters</i>		
							PI pre (a.u.)	PI post (a.u.)	p value
Dynamisan (n = 11)	0.63±0.08	0.63±0.07	0.99	1.140±0.302	1.110±0.246	0.70	3,371.4±3,352.9	3,910.2±3,039.1	0.50
Protein shake (n = 7)	0.65±0.06	0.62±0.03	0.12	1.164±0.179	1.073±0.088	0.11	2,856.0±2,025.2	2,975.1±2,193.2	0.92
Steak (n = 7)	0.64±0.03	0.69±0.05	0.02	1.135±0.087	1.318±0.163	0.01	4,771.1±2,618.4	6,018.8±5,289.7	0.53

Values are expressed as mean±standard deviation, as appropriate. RRI, renal resistive index; Pul, pulsatility index; PI, perfusion index.

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

- MRI holds great promise, as it allows for simultaneous measurements of both GFR and Renal Plasma Flow



a) Anatomical and b) Renal Blood Flow Magnetic Resonance Images acquired for Patient No. 7 (i) pre- and (ii) post-nephrectomy

Η εκτίμηση του RFR στην Αρτηριακή Υπέρταση



1990

15 HT vs 12 controls
- Protein meal → RFR (IOTH2) is identical to controls.

Valvo
et al.

1994

16 newly diagnosed HT (10 controls)
-Among 16 patients, 13 showed an ↑ CrCl after AA infusion.
-No influence on RFR by PRA, ALDO, NE and ET-1

Cottone
et al.

1988

34 mild to moderate HT (22 controls)
-Less ↑ in CrCl after AA in HT.
-Some patients show no RFR in whom SPB was higher (178.5mmHg vs 157mmHg)

Losito
et al.

1998

29 HT adolescents (33 controls)
-Normal functional response (CrCl) in HT adolescents after a protein meal.

Belsha
et al.

2000

-Mean GFR (Cl inulin) ↑ upon protein stimulation (AA) in NT(n=15) vs ↓ in HT(n=16).
-There is a tendency towards normalization of the dynamic test response to protein stimuli in HT vs NT
RFR tended to normalized after 6mo Tx with BB but not with RASi

Zitta
et al.

2001

O' Connor
et al.

Bello
et al.

40 HT (11 controls). HT who exhibited lower RFR presented end organ damage, non-dipping pattern for DBP, increased ACR and higher atherogenic index

2004

Pecly
et al.

14 obese HT and 9 lean HT
Response (Cl inulin) after protein meal is lower in obese HT

26 NT with (+)familial Hx of AH (13 controls)
RFR (Cl inulin) is already blunted upon AA in still NT subjects at genetic risk of AH

Gaipov
et al.

2006

10 HT with hypertensive nephropathy, 14 HT without nephropathy and 11 controls.
- Lower RFR (ClCr) in HT patients vs controls.
- Egg Protein
- significant negative correlation of RFR with BP levels

Hérguilen
et al.

2007

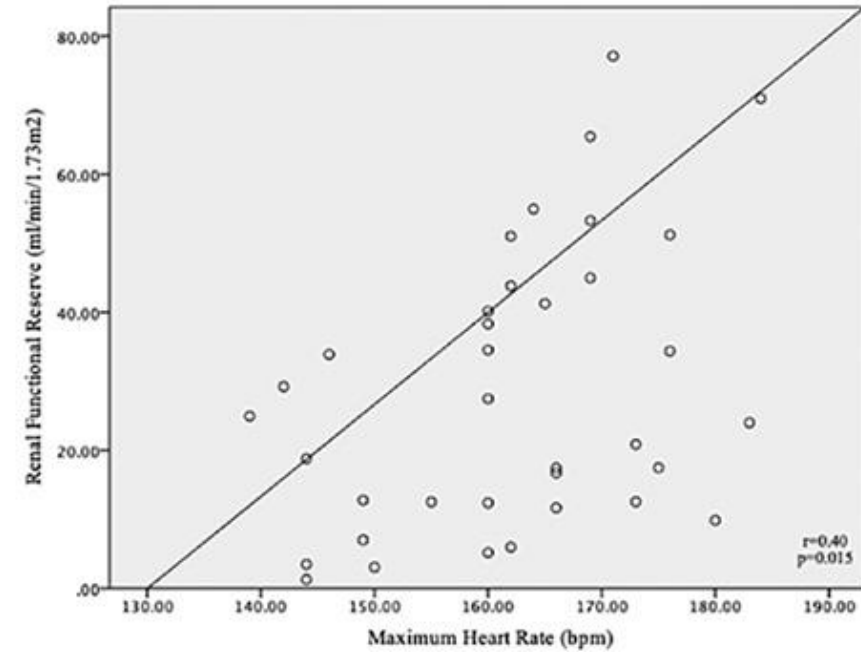
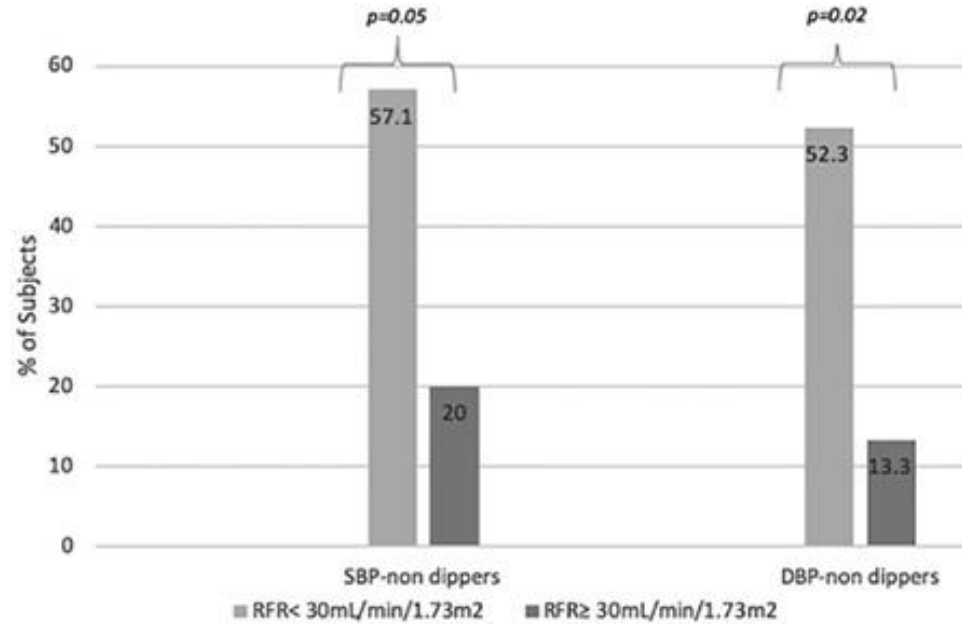
HT pregnant women show a lesser increase of GFR (CrCl) upon protein meal than normal pregnant women.
8 HT pregnant, 5 NT pregnant, 8 controls

Η εκτίμηση του RFR στην Αρτηριακή Υπέρταση

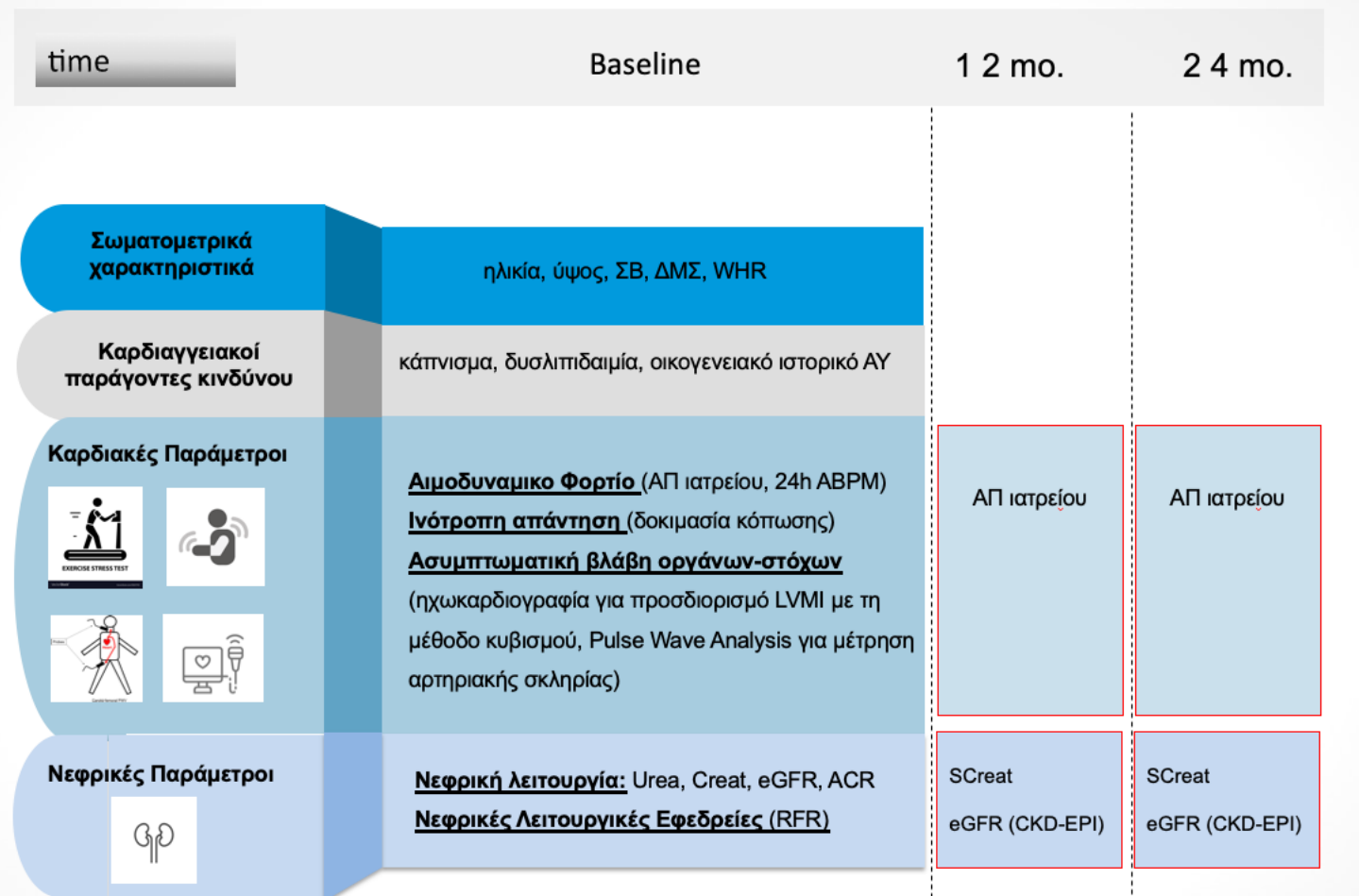


From: **Renal Functional Reserve Is Related to the Nondipping Phenotype and to the Exercise Heart Rate Response in Patients with Essential Hypertension and Preserved Renal Function**

A. Damianaki, M. Burnier, K. Dimitriadis, C. Tsioufis, D. Petras



«Ο προγνωστικός ρόλος των λειτουργικών εφεδρειών νεφρού στην εξέλιξη του GFR σε ασθενείς με Ιδιοπαθή Υπέρταση»



Παράμετρος	Ολικός πληθυσμός n=71	HT n=51	NT n=20	p
Ηλικία (έτη)	53.5±11.5	53.2±12.1	54.3±10.0	0.73
ΔΜΣ (kg/m ²)	27.4±4.0	27.8±4.2	26.4±3.1	0.21
Λόγος Μέση/Περιφέρεια Άνδρες (%)	0.91±0.07	0.91±0.07	0.89±0.04	0.32
Κάπνισμα (%)	37 (52.1)	28 (54.9)	9 (45)	0.46
Οικογενειακό Ιστορικό ΑΥ (%)	33.8	31.4	40	0.50
Ουρία (mg/dl)	73.24	76.5	65	0.33
Κρεατινίνη (mg/dl)	32.5±7.1	32.9±7.4	31.4±6.4	0.5
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.2	0.9
RFR (ml/min)	98.4±13.9	99.4±13.5	97.1±15.1	0.6
ACR (mg/g)	26.0±17.8	25.1±18.7	27.7±15.7	0.6
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	9.8±11.8	8.63±12.9	12.6±7.7	0.2
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	122.7±29.5	125.2±28.9	116.3±30.7	0.3
	98.0±41.7	98.6±46	35.3±1.0	0.5

Αναλύσεις βάσει επιπέδου RFR

Ακολούθησε περαιτέρω διαχωρισμός των **υπερτασικών** ασθενών σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με το επίπεδο των εφεδρειών. **φυσιολογικές εφεδρείες** ως **RFR ≥ 30 ml/min (normal RFR)** και **Χαμηλές εφεδρείες** ως **RFR < 30 ml/min (low RFR)**.



32 HT παρουσίαζαν χαμηλές εφεδρείες και 19 HT φυσιολογικές εφεδρείες



Δεν υπήρχαν διαφορές στα δημογραφικά στοιχεία και στους νεφρικούς δείκτες



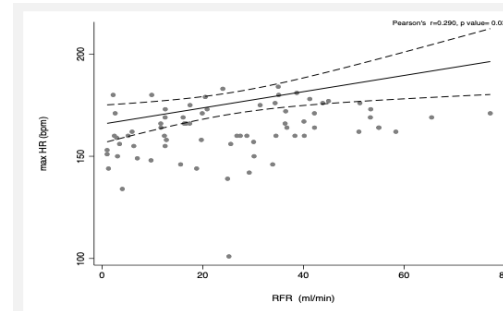
Οι HT με normal RFR ήταν συχνότερα dippers για τη ΣΑΠ σε σχέση με τους HT με low RFR (64.4 % vs 34.4 , $p=0.02$)



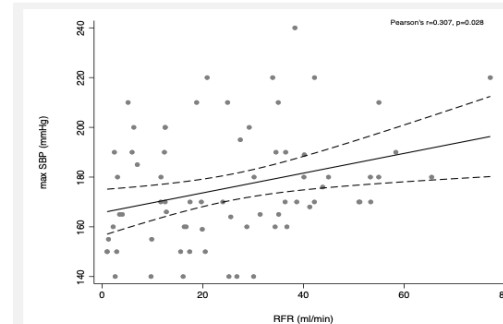
Δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στο LVMI και PWV ανάλογα με το επίπεδο RFR



Υψηλότερη max ΣΑΠ και max ΚΣ στους HT με normal RFR συγκριτικά vs HT με low RFR (190.4 ± 22.8 vs 175.5 ± 23.6 mmHg, $p=0.01$ και 168.8 ± 9.3 vs 157.8 ± 16.5 bpm, $p=0.005$)
Στους HT ασθενείς, το επίπεδο του RFR συσχετίστηκε με την ινότροπη απάντηση και το αιμοδυναμικό φορτίο.





Η μέγιστη ΚΣ κατά την κόπωση συσχετίστηκε θετικά με το RFR ($r=0.29$, sig 0.04)



Η μέγιστη ΣΑΠ κατά την κόπωση συσχετίστηκε θετικά με το RFR ($r=0.31$, sig 0.03)

Ετήσια και διετής μεταβολή του eGFR σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης

time	B a s e l i n e	1 2 mo.	2 4 mo.
Σωματομετρικά χαρακτηριστικά	ηλικία, ύψος, ΣΒ, ΔΜΣ, WHR		
Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου	κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, οικογενειακό ιστορικό ΑΥ		
Καρδιακές Παράμετροι 	<u>Αιμοδυναμικό Φορτίο</u> (ΑΠ ιατρείου, 24h ABPM) <u>Ινότροπη απάντηση</u> (δοκιμασία κόπωσης) <u>Ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων</u> (ηχκαρδιογραφία για προσδιορισμό LVMI με τη μέθοδο κυβισμού, Pulse Wave Analysis για μέτρηση αρτηριακής σκληρίας)	ΑΠ ιατρείου	ΑΠ ιατρείου
Νεφρικές Παράμετροι 	<u>Νεφρική λειτουργία:</u> Urea, Creat, eGFR, ACR <u>Νεφρικές λειτουργικές Εφεδρείες (RFR)</u>	SCreat eGFR (CKD-EPI)	SCreat eGFR (CKD-EPI)

Μεταβολή του eGFR και επίπεδο RFR

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Baseline	12months	24months	Delta(12-0)m	P	Delta(24-0)m	P
NT (n=20)	97.1±15.1	96.4±15.6*	96.0±15.4*	-0.75±0.9		-1.1±1.1	
HT (n=51)	98.8±13.6	98.9±13.4	98.2±13.6 [†]	0.04±1.8	0.06	-0.7±2.3	0.46
NT RFR<30ml/min (n=10)	89.8±16.1	88.7±16.8**	88.2±16.1**	-1.1±1.2		-1.6±0.7	
NT RFR≥30ml/min (n=10)	104.4±10.2	104±10.1 [‡]	103.8±10.2	-0.4±0.5	0.10	-0.6±1.3	0.02
HT RFR<30ml/min (n=32)	97.9±12.4	97.7±12.3	96.5±12.1 [§]	-0.3±1.7		-1.4±1.7	
HT RFR≥30ml/min (n=19)	100.4±15.6	100.9±15.2	100.8±15.7	0.5±1.7	0.13	0.5±2.6	0.002

*compare to baseline eGFR of NT

†compare to baseline eGFR of HT

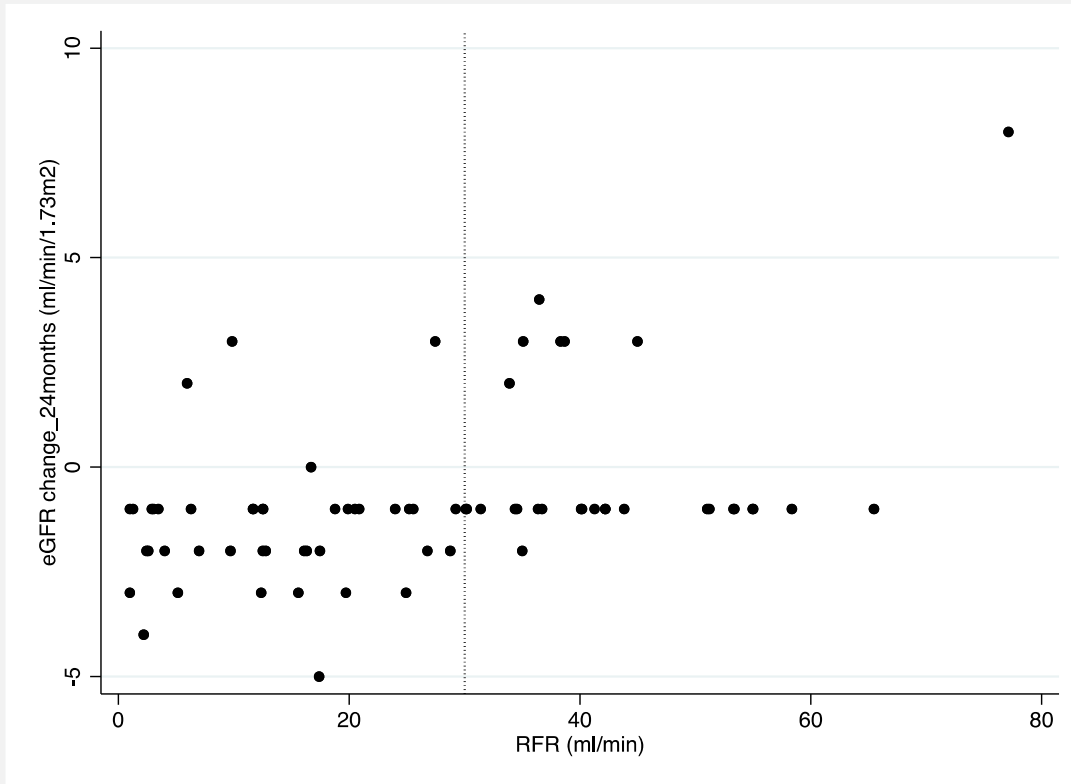
**compare to baseline eGFR of NT with RFR<30ml/min

‡compare to baseline eGFR of NT with RFR≥30ml/min

§compare to baseline eGFR of HT with RFR<30ml/min

- Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην ετήσια (Delta (12-0)m) και στη διετή (Delta (24-0)m) μεταβολή του eGFR μεταξύ HT και NT.
- Στα 2 έτη, οι υπερτασικοί με χαμηλές εφεδρείες είχαν μεγαλύτερη μείωση του eGFR σε σχέση με τους υπερτασικούς με φυσιολογικές εφεδρείες
- Στα 2 έτη, οι νορμοτασικοί με χαμηλές εφεδρείες είχαν μεγαλύτερη μείωση του eGFR σε σχέση με τους νορμοτασικούς με χαμηλές εφεδρείες

Διασπορά όλων των συμμετεχόντων για τη μεταβολή του eGFR στους 24 μήνες ανάλογα με το RFR



Οι συμμετέχοντες με RFR ≥ 30 ml/min τείνουν να παρουσιάζουν μικρότερη μείωση στο eGFR στα 2 έτη

Two-sample t test with equal variances

Group	Obs	Mean	Std. err.	Std. dev.	[95% conf. interval]	
RFR<30	42	-1.452381	.2341426	1.517417	-1.925241	-.9795204
RFR>=30	29	.1034483	.4221247	2.273211	-.7612349	.9681314
Combined	71	-.8169014	.2376189	2.002212	-1.290817	-.3429855
diff		-1.555829	.4494338		-2.452425	-.6592334

diff = mean(RFR<30) - mean(RFR>=30) t = -3.4618
H0: diff = 0 Degrees of freedom = 69

Ha: diff < 0 Ha: diff != 0 Ha: diff > 0
Pr(T < t) = 0.0005 Pr(|T| > |t|) = 0.0009 Pr(T > t) = 0.9995

Take-home messages

Ο προσδιορισμός εφεδρειών του νεφρού είναι υποσχόμενο πεδίο έρευνας, ιδίως σε καταστάσεις υπερδιήθησης όπως στην αρτηριακή υπέρταση..

Η επιβεβαίωση της αύξησης του GFR μετά από μεταβολικό ή αιμοδυναμικό ερέθισμα έχει σημασία, καθώς υποδηλώνει ακέραιους μηχανισμούς αγγειοδιασταλτικής απαντητικότητας.

Για την ευρύτερη εφαρμογή του στην κλινική πράξη χρειαζόμαστε:

- Κοινώς αποδεκτή ονοματολογία (π.χ unstimulated, stimulated & random GFR)
- Standardized μεθοδολογία (εξωγενείς δείκτες ή ClCr και καθορισμένα renal stimuli)
- Προοπτικές μελέτες σε διαφορετικές νοσολογικές οντότητες ώστε να συνδεθεί μία μη φυσιολογική νεφρική απάντηση με μείζονα νεφρικά end-points και να καθοριστούν οι τιμές αναφοράς
- Συνδυασμός με βιοδείκτες νεφρικής βλάβης/στρες κατά τη διάρκεια ελέγχου των εφεδρειών ή και σύνδεση με ιστοπαθολογικές και απεικονιστικές πληροφορίες

Η έγκαιρη αναγνώριση υπερτασικών ασθενών με συγκεκριμένους φαινότυπους -όπως *non-dipping* πρότυπο, αυξημένο τόνο ΣΝΣ και χαμηλό RFR- θα μπορούσε μελλοντικά να συμβάλλει τόσο στη **διαστρωμάτωση του κινδύνου** όσο και στην **εξατομίκευση των θεραπευτικών αποφάσεων-παρεμβάσεων**, πριν ακόμα εμφανιστεί αλβουμινουρία ή αυξηθούν άλλοι δείκτες αγγειακής βλάβης

Εξατομικευμένη εφαρμογή κατάλληλων προφυλακτικών μέτρων και στενή αιμοδυναμική παρακολούθηση πριν και μετά από ιατρικές παρεμβάσεις (π.χ. στεφανιογραφία-αγγειοπλαστική, βαλβιδοπλαστική, LVAD κ.ά)

Εφαρμογή αυστηρότερων στόχων για τους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες (π.χ αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) ώστε να ελαχιστοποιούνται πιθανές επιπτώσεις σε νεφρικό επίπεδο.

Σε ασθενείς με **αυξημένο κίνδυνο για ταχεία επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας** (π.χ. ασθενείς με υποτροπιάζοντα επεισόδια AKI, ΧΝΝ με σοβαρή πρωτεϊνουρία, αρρυθμιστη υπέρταση και ΣΔ, προεκλαμψία), μια **συχνότερη αξιολόγηση του RFR** μπορεί να αποδειχθεί στο μέλλον χρήσιμη για την παροχή προγνωστικών πληροφοριών και την καθοδήγηση εξατομικευμένων θεραπειών (π.χ. ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, νεφρική απονεύρωση, MRAs 3ης γενιάς, SGLT2 inhibitors, GLP-1 agonists κ.λπ.)