

Dlouhodobé intenzivní cvičení snižuje u starších lidí riziko rychlého poklesu glomerulární filtrace

Hallan SI, Øvrehus MA, Shlipak MG, et al. Long-term physical exercise for preventing CKD in older adults: a randomized clinical trial.

J Am Soc Nephrol 2025;36:1352–1362.

KLÍČOVÁ SLOVA: cvičení - chronické onemocnění ledvin - prevence kardiovaskulárních komplikací - progresse chronického onemocnění ledvin - rychlý pokles glomerulární filtrace

Chronické onemocnění ledvin (CKD) je v souvislosti se stárnutím populace stále významnějším celospolečenským problémem. V patogenezi CKD jsou u pacientů s hlavními příčinami CKD, diabetem a hypertenzí, důležitými mechanismy progresse endotelová dysfunkce, ischemie ledvin a chronický mikrozáněť, které společně vedou ke snížení kapilární denzity v ledvinách a k renální fibróze.

Cvičení má příznivý vliv na srdce, mozek i muskuloskeletální systém.¹ Důkazů o příznivém vlivu cvičení na funkci ledvin je podstatně méně. Guidelines KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) z roku 2024 doporučují pro pacienty s CKD středně intenzivní kontinuální trénink alespoň 150 minut týdně, ale důkazy pro toto doporučení jsou velmi slabé (úroveň 1D) a doporučení KDIGO zmiňují nutnost dalších studií.²

Několik malých randomizovaných studií ukázalo, že i u nedialyzovaných pacientů s CKD cvičení zlepšuje kardiovaskulární zdatnost a svalovou sílu, ale metaanalýza těchto studií neukázala u těchto pacientů příznivý vliv cvičení na progresi CKD a mortalitu.³

Asi u 25–30 % starších pacientů dochází k rychlé ztrátě glomerulární filtrace (více než 3 ml/min/1,73 m²/rok),⁴ a právě u těchto pacientů by byl eventuální příznivý efekt cvičení na progresi CKD velmi důležitý.

Recentní randomizovaná studie ukázala, že cvičení střední intenzity stabilizuje renální funkci u pacientů se vstupně středně sníženou renální funkcí.⁴ Zůstává ale nejasné, zda je pro příznivý vliv na renální funkci důležitá spíše intenzita fyzické zátěže, nebo její typ.

Studie Generation 100 randomizovala starší pacienty k vysoké nebo střední intenzitě fyzické zátěže a ukázala, že pacienti randomizovaní k vysoké intenzitě zátěže měli

nižší celkovou mortalitu.⁵ Komentovaná studie představuje *post hoc* analýzu této studie srovnávající vliv vysoké a střední intenzity fyzické zátěže na renální funkci u starších nemocných s normální nebo jen mírně sníženou glomerulární filtrací.

Generation 100 (NCT01666340) byla pětiletá otevřená randomizovaná studie, která randomizovala pacienty podle intenzity fyzické zátěže v poměru 2 : 1 : 1 do tří větví. Kontrolní skupina měla fyzickou zátěž dle národních doporučení, další dvě skupiny byly randomizovány k definované střední nebo vysoké intenzitě fyzické zátěže. Ke vstupu do studie byli od srpna 2012 po dobu deseti měsíců zváni všichni obyvatelé norského Trondheimu ve věku 70–77 let, kteří podepsali informovaný souhlas. Kardiovaskulární, muskuloskeletální a metabolické parametry zařazených jedinců byly hodnoceny vstupně a po jednom roce, třech a pěti letech.

Do studie nebyli zařazováni pacienti s nekontrolovanou hypertenzí (více než 220/110 mm Hg), symptomatickou chlopenní vadou, hypertrofickou kardiomyopatií, závažnými arytmiemi, demencí nebo tělesnou vadou znemožňující intenzivní cvičení.

Parametry renální funkce byly získány od všech pacientů se střední nebo vysokou fyzickou zátěží a poloviny pacientů z kontrolní skupiny (tři srovnatelné skupiny a přibližně 400 pacientů).

Všichni zařazení pacienti se měli řídit národními doporučeními (30 minut středně nebo vysoce intenzivní fyzické zátěže 30 minut pět dní v týdnu). Pacienti ve skupině se střední intenzitou zátěže absolvovali dvakrát v týdnu pod dohledem delší zátěž skládající se z 50 minut trvalého cvičení na úrovni zhruba 70 % jejich vrcholové srdeční

frekvence (intenzita 11–14 dle Borgova hodnocení škály vnímání zátěže – 6 znamená žádnou zátěž, 20 znamená maximální zátěž).⁶ Ve skupině s vysokou intenzitou zátěže probíhalo cvičení pod dohledem také dvakrát týdně s tím, že zahrnovalo desetiminutové zahřívací období následované čtyřmi čtyřminutovými intervaly zátěže na úrovni 90 % jejich vrcholové tepové frekvence s vnímanou intenzitou zátěže 15 dle Borgovy škály. Dietní příjem byl ve všech skupinách ve studovaném období zhruba srovnatelný a skupiny se nelišily ani v indexu tělesné hmotnosti (BMI). Ve srovnání se skupinou se střední zátěží měla skupina s vysokou zátěží více běhu, cyklistiky, ale také rychlé chůze, plavání, běhu na lyžích a jiných typů tréninkové zátěže.

Glomerulární filtrace byla hodnocena na základě měření hodnoty cystatinu C a kalkulace odhadované glomerulární filtrace dle studie CKD-EPI. Tímto způsobem byl (ve srovnání s odhadem glomerulární filtrace na základě kreatininu) vyloučen vliv změny svalové hmoty na hodnotu vypočtené glomerulární filtrace.

Primárním sledovaným parametrem byl rychlý pokles renální funkce, který byl v této studii definován dle KDIGO jako pokles odhadované glomerulární filtrace (eGFR) o 5 ml/min/1,73 m²/rok. Hodnocen byl také 30% pokles eGFR a roční rychlost ztráty eGFR.

Během desetiměsíčního náborového období bylo do studie zařazeno celkem 1 177 účastníků (22 % všech dospělých obyvatel Trondheimu ve věku 70–77 let). Do finální analýzy bylo zahrnuto 1 156 účastníků (385 v kontrolní skupině, 380 se zátěží střední intenzity a 391 s vysokou intenzitou zátěže), od kterých byly k dispozici alespoň dva odhady eGFR.

Vstupně byl medián věku účastníků 72 let, střední eGFR dosahovala 95 ml/min/1,73 m², 50 % účastníků představovali muži, 5 % mělo diabetes mellitus a 12 % kardiovaskulární onemocnění. V žádném ze vstupních parametrů nebyly mezi skupinami významné rozdíly.

Fyzická aktivita ve skupinách se střední i vysokou zátěží během sledování stoupala paralelně se vzestupem vrcholové spotřeby kyslíku.

Na konci studie (po střední době sledování 3,9 roku) byl pozorován rychlý pokles glomerulární filtrace u 27 % jejích účastníků (30 % v kontrolní skupině, 28 % ve skupině se střední intenzitou zátěže a 23 % u pacientů s vysokou intenzitou zátěže). Relativní riziko rychlé ztráty eGFR nebylo u pacientů se střední intenzitou zátěže ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významně nižší (relativní riziko 0,93, 95% interval spolehlivosti 0,75–1,16). U pacientů s vysokou intenzitou zátěže bylo ale riziko rychlého poklesu renální funkce ve srovnání s kontrolní skupinou statisticky významně sníženo (relativní riziko 0,75, 95% interval spolehlivosti 0,59–0,95). Příznivý efekt vysoké fyzické zátěže na rychlost ztráty glomerulární filtrace byl nezávislý na pohlaví, diabetu, hypertenzi, obezitě, kouření, bazální fyzické aktivitě, hodnotě hemoglobinu i vstupní vrcholové spotřebě kyslíku a odhadované glomerulární filtraci. Vzhledem k rozdílům v dosažené fyzické aktivitě v rámci jednotlivých skupin byl sledován i vztah mezi dosaženou fyzickou aktivitou a rizikem rychlé ztráty eGFR.

Pacienti, kteří zvýšili svou fyzickou aktivitu ze střední do vysoké po alespoň 20 minut týdně, měli relativní riziko rychlé ztráty glomerulární filtrace ve srovnání s těmi, kteří fyzickou aktivitu nezvýšili, o 27 % nižší (i po korekci na všechny potenciální ovlivňující faktory). Naopak pacienti, kteří snížili svou fyzickou aktivitu o více než 20 minut týdně, měli o 30 % vyšší riziko rychlého poklesu eGFR. Vliv fyzické aktivity na renální funkci bylo možno prokázat i při využití 30% poklesu eGFR a ročního poklesu eGFR. Pacienti, kteří zvýšili svou aktivitu ze střední na vysokou, měli o 0,8 ml/min/1,73 m²/rok nižší rychlost ztráty eGFR. Podobně zvýšení fyzické aktivity bylo spojeno s 29% snížením rizika poklesu eGFR o 30 %. Ani jeden z pacientů ve studii v době sledování nedospěl do selhání ledvin vyžadujícího náhradu funkce ledvin. Doporučená fyzická zátěž byla bezpečná, v průběhu studie nedošlo během cvičení k žádné kardiovaskulární příhodě a jen jeden účastník ve skupině s vysokou fyzickou zátěží musel být ošetřen pro frakturu po pádu na kluzkém povrchu během venkovního cvičení.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., FASN, FERA

V komunitní norské populaci starších osob se vstupně normální renální funkcí vedla vysoká (ale nikoli střední) intenzita fyzické zátěže ve srovnání s kontrolami s běžnou fyzickou zátěží k 25% snížení rizika rychlého poklesu glomerulární filtrace.

Většina pacientů s CKD příliš nedodrжуje doporučená režimová opatření, jako jsou prevence obezity, dietní opatření a pravidelná fyzická aktivita.⁷ Observační studie ukázaly vztah mezi vyšší úrovní fyzické aktivity a pomalejším poklesem renální funkce,⁸ ale observační studie neumožňují jasné rozlišení mezi asociací a kauzalitou. Dosavadní randomizované kontrolované studie byly většinou malé (méně

než 100 účastníků), krátkodobé (několik měsíců) a odhad eGFR byl založen na koncentraci kreatininu v séru, která je významně ovlivněna svalovou hmotou. Metaanalýza těchto studií neprokázala významný vliv cvičení na rychlost ztráty glomerulární filtrace.³

Recentní studie LIFE, která randomizovala 1 199 málo fyzicky aktivních Američanů s vysokým renálním rizikem se vstupní eGFR 54 ml/min/1,73 m²,⁹ ale prokázala významný vliv středně intenzivní fyzické zátěže na rychlost ztráty eGFR (průměrný rozdíl 1 ml/min/1,73 m²/rok) a pokles rizika rychlého poklesu eGFR o 21 %.

V komentované studii *Generation 100* byl poprvé testován vliv podstatně intenzivnější fyzické zátěže na dlouhodobý pokles eGFR v komunitní populaci starších lidí, kteří nebyli ve vysokém riziku progresu CKD. Randomizace k vysoké intenzitě fyzické zátěže (a také opravdu dosažená úroveň fyzické zátěže) byla z hlediska prevence rychlé progresu CKD významně účinnější než ke středně intenzivní zátěži. V minulosti bylo prokázáno, že vysoká intenzita fyzické zátěže je z hlediska kardiiovaskulárního zdraví významně účinnější než středně intenzivní zátěž,¹⁰ podobná data pro vliv intenzivní zátěže na renální funkce ale zatím chyběla.

Mechanismus renoprotektivního účinku fyzické zátěže není zcela jasný, ale pravděpodobně jej nelze vysvětlit jen redukcí hmotnosti nebo lepší kardiiovaskulární zdatností. Z dalších mechanismů připadá v úvahu pokles aktivity systému renin-angiotenzin, protizánětlivý účinek, ochrana mitochondrií a zmírnění endotelové dysfunkce.

Velkou výhodou cvičení je jeho široký vliv na zdraví s četnými příznivými účinky na různé orgánové systémy, jak ukazuje komentovaná studie, včetně ledvin, minimální náklady a minimální nežádoucí účinky. Studie ukázala, že cvičení vysoké intenzity je schůdnou dlouhodobou intervencí u starších lidí s adhezencí srovnatelnou s méně intenzivními postupy.

Renální funkce je jedním z deseti modifikovatelných rizikových faktorů.¹¹ Vliv cvičení na vývoj glomerulární filtrace byl nyní prokázán již ve dvou velkých studiích: ve studii LIFE⁹ cvičení střední intenzity snížilo riziko progresu CKD u málo aktivních starších pacientů se vstupní glomerulární filtrací 54 ml/min/1,73 m² s vysokým renálním rizikem a nyní v komentované studii byl prokázán vliv cvičení vysoké intenzity na vývoj glomerulární filtrace u starších pacientů s méně

komorbiditami a vyšší vstupní eGFR. Cvičení by mohlo být vhodným způsobem, jak snížit riziko poklesu eGFR u starších pacientů s eGFR < 90 ml/min/1,73 m² a/nebo s rychlým ročním poklesem eGFR ve vyšším riziku progresu CKD. I u pacientů se sníženou glomerulární filtrací má cvičení řadu dalších pozitivních efektů na kardiiovaskulární, respirační a muskuloskeletální systém a celkovou kvalitu života.

Komentovaná studie má určitá omezení. Účastníci studie mohli být zdravější než neselektovaná populace stejného věku a mohli být ve srovnání s těmi, kteří do studie nevstoupili, více motivovaní cvičit a vydržet cvičit dlouhodobě. Takováto selekce by ale na druhé straně mohla snížit renální riziko a snížit statistickou sílu studie. Dalším zdrojem zkreslení výsledků mohl být významný překryv v intenzitě cvičení mezi studovanými skupinami. Analýza dat na základě reálně dosažené intenzity cvičení ale podporuje závěry vytvořené na základě srovnání předem definovaných skupin. Problémem může být i generalizace získaných výsledků, protože studovaná populace zahrnovala zejména bílé muže a ženy se střední až velmi dobrou kardiiovaskulární zdatností a normální nebo jen lehce sníženou glomerulární filtrací. Hlavními pozitivy studie byly randomizace pacientů, velký počet účastníků a jejich dobrá adherence a dlouhé trvání studie (pět let). Odhad glomerulární filtrace na základě měření koncentrace cystatinu C v séru také snížil možné zkreslení dat způsobené změnou svalové hmoty v důsledku intenzivního cvičení.

Lze tedy ještě jednou shrnout, že tato pětiletá randomizovaná kontrolovaná studie provedená v komunitní populaci starších Norů ukázala, že lze v závislosti na intenzitě zátěže snížit riziko rychlého poklesu renální funkce. Stabilizace renální funkce by tedy měla být uznána jako další benefit tréninku s vyšší fyzickou zátěží.

LITERATURA

1. Gao J, Pan X, Li G, et al. Physical exercise protects against endothelial dysfunction in cardiovascular and metabolic diseases. *J Cardiovasc Transl Res* 2022;15:604–620.
2. Levin A, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. *Kidney Int* 2024;105:684–701.
3. Nakamura K, Sasaki T, Yamamoto S, et al. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:18195.
4. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, et al. Rate of kidney function decline in older adults: a comparison using creatinine and cystatin C. *Am J Nephrol* 2009;30:171–178.
5. Stensvold D, Viken H, Steihsam SL, et al. Effect of exercise training for five years on all cause mortality in older adults – the Generation 100 study: randomised controlled trial. *BMJ* 2020;371:m3485.
6. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377–381.
7. Schrauben SJ, Apple BJ, Chang AR. Modifiable lifestyle behaviors and CKD progression: a narrative review. *Kidney* 2022;3:752–778.
8. Chen IR, Wang SM, Liang CC, et al. Association of walking with survival and RRT among patients with CKD stages 3–5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1183–1189.
9. Shlipak MG, Sheshadri A, Hsu FC, et al. Effect of Structured, Moderate Exercise on Kidney Function Decline in Sedentary Older Adults: An Ancillary Analysis of the LIFE Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022;182: 650–659.
10. Yang C, Zhang L, Cheng Y, et al. High intensity interval training vs. moderate intensity continuous training on aerobic capacity and functional capacity in patients with heart failure: a systematic review and metaanalysis. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1302109.
11. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:2361–2371.