

# Vliv strukturované fyzické aktivity na rychlost ztráty renální funkce u starších fyzicky málo aktivních lidí

Shlipak MG, Shashadri A, Hsu FC, et al. Effect of structured, moderate exercise on kidney function decline in sedentary older adults: an ancillary analysis of the LIFE randomized clinical trial.

*JAMA Intern Med* 2022;182:650–659.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** cvičení – fyzická aktivita – kardiovaskulární komplikace – progresse chronického onemocnění ledvin – redukce hmotnosti

Z velmi nedávno publikované velké observační studie prospektivní kohorty 116 221 obyvatel Spojených států amerických vyplynulo, že i jen středně intenzivní dlouhodobá fyzická aktivita snížila celkovou mortalitu i mortalitu z kardiovaskulárních příčin o zhruba 19–25 %.<sup>1</sup> Tato studie se ale nezabývala vlivem fyzické aktivity na renální funkce, renální funkce nebyla zřejmě u pacientů v této studii systematicky sledována, takže není ani jasné, jaký byl v této studii eventuální podíl pacientů s chronickým onemocněním ledvin.

Výskyt chronického onemocnění ledvin (CKD) stoupá s věkem a ve věkové kategorii nad 70 let má v USA 37 % pacientů odhadovanou glomerulární filtraci (eGFR) nižší než 1 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>2</sup> Nejde o fyziologický pokles eGFR s věkem, protože i v této věkové skupině je nižší glomerulární filtrace asociována s řadou komplikací, např. s kardiovaskulárními příhodami, kognitivní dysfunkcí, pády, frakturami, hospitalizacemi a celkovou mortalitou.<sup>3</sup>

V současné době je i u starších lidí jedinou možností zpomalení progresse renální insuficience léčba hypertenze a diabetu. Tolerance mnoha užívaných léků bývá ale u pacientů vyššího věku výrazně nižší a léčba je často provázena závažnými nežádoucími účinky.<sup>4</sup>

Observační studie ukázaly, že existuje silný vztah mezi fyzickou aktivitou a rychlostí ztráty renální funkce, a to zejména u starších lidí. Například v Cardiovascular Health Study<sup>5</sup> měli pacienti v nejvyšším kvartilu fyzické aktivity i po korekci na řadu dalších faktorů o 28 % nižší riziko rychlé ztráty renální funkce. Tyto nálezy ale až dosud nebyly potvrzeny randomizovanou kontrolovanou studií.

Studie LIFE (Lifestyle Interventions and Independence for Elders) randomizovala v osmi centrech v USA

1 635 starších lidí se sedavým životním stylem k strukturované středně intenzivní fyzické aktivitě a cvičení nebo k pouhé zdravotní edukaci.

Strukturovaná fyzická aktivita snížila statisticky významně výskyt primárního cílového ukazatele, kterým bylo nově vzniklé omezení mobility, jež se v průběhu sledování vyvinulo u 30,1 % pacientů ve skupině s fyzickou aktivitou a u 35,5 % pacientů, kteří byli pouze edukováni (relativní riziko – 0,82).<sup>6</sup>

Komentovaná doplňková studie vycházela z naměřených hodnot cystatinu C vstupně a v průběhu dvouletého sledování, cílem bylo ukázat, zda má strukturovaná fyzická aktivita ve srovnání s edukací vliv na progresi renální insuficience. Sérová koncentrace cystatinu C je na rozdíl od sérové koncentrace kreatininu daleko méně ovlivněna fyzickou aktivitou.

Vstupní kritéria zahrnovala: věk 70–89 let, sedavý životní styl (charakterizovaný pacienty udávanou pravidelnou fyzickou aktivitou méně než 20 minut denně a středně intenzivní fyzickou aktivitou méně než 125 minut týdně), vysoké riziko „disability“ charakterizované skóre 4–10 při použití Short Physical Performance Battery, schopnost chůze na vzdálenost 400 m bez pomůcky a podpory a absence kognitivní poruchy (skóre méně než 80 při použití modifikovaného testu Mini-Mental State Examination [MMSE]).

K vylučovacím kritériím patřila nestabilní chronická onemocnění, stavy, které by mohly ovlivnit adherenci k studijnímu programu a limitovat dožití pacientů z hlediska dokončení studie. Dialyzovaní pacienti byli ze studie vyloučeni, vstup do studie ale nebyl omezen pro pacienty s nedialyzačním chronickým onemocněním ledvin.

Aktivní větev zahrnovala chůzi minimálně 150 minut za týden a cvičení zaměřené na trénink síly, ohebnosti a rovnováhy. V aktivní větvi se pacienti účastnili dvakrát týdně strukturovaného cvičení a dále se předpokládalo, že budou doma provádět podobné aktivity tři- až čtyřikrát týdně. Cvičení zahrnovalo chůzi (30 minut denně), trénink síly dolních končetin (10 minut), trénink rovnováhy (10 minut) a cvičení zaměřené na pružnost velkých svalových skupin. Intenzita cvičení byla zpočátku nízká a postupně se zvyšovala v prvních týdnech intervence. Ve větvi zaměřené na zdravotní edukaci pacienti docházeli na schůzky nejdříve jednou týdně (26 týdnů) a pak dále jednou měsíčně do konce dvouletého sledování. Edukace zahrnovala různá zdravotní doporučení vhodná pro starší lidi, ale nezaměřovala se cíleně na fyzickou aktivitu.

Pomocí aktigrafie (vždy týden každých šest měsíců v prvním roce a po dvou letech) bylo možno objektivně doložit celkový počet kroků a počet minut strávených středně těžkou fyzickou aktivitou.

Odhadovaná glomerulární filtrace byla vypočtena pomocí rovnice Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) na základě sérové koncentrace cystatinu C, věku a pohlaví.<sup>7</sup> Rychlá ztráta eGFR byla definována jako nejvyšší tercil ztráty eGFR během dvouletého sledování.

Průměrný věk účastníků studie byl 78,9 roku, 66,7 % tvořily ženy, 18 % představovali Afroameričané, 75 % pa-

cientů bylo bělošského původu. Průměrná vstupní eGFR byla 54 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hlavními rizikovými faktory rychlého poklesu eGFR byly diabetes (27,3 % pacientů), hypertenze (71,7 % pacientů), kardiovaskulární onemocnění (29,5 % pacientů) a vstupní eGFR 1,73 m<sup>2</sup> (66,4 % pacientů).

Pacienti v aktivní větvi měli po dvou letech o 15 % vyšší počet kroků a o 22 % vyšší počet minut fyzické aktivity.

Průměrný pokles eGFR dosahoval po roce 1,42 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a po dvou letech 2,99 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pacienti v aktivní větvi měli téměř o 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pomalejší průměrný pokles eGFR (0,96 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a statisticky významně o 21 % nižší riziko rychlého poklesu eGFR (25,9 % vs. 32,2 %). Tento efekt se zdál být přítomen ve všech předem definovaných podskupinách s výjimkou pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, kde byl efekt pohybové intervence menší. Efekt byl větší rovněž u pacientů se vstupně nižší eGFR (méně než 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Pacienti, kteří se nacházeli v nejvyšším kvartilu podle počtu kroků ( $\geq 3\,470$  kroků denně), měli statisticky významně – o přibližně 2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – pomalejší ztrátu eGFR ve srovnání s pacienty nacházejícími se v nejnižším kvartilu ( $\leq 1\,567$  kroků). Riziko rychlé progresy bylo v nejvyšším kvartilu o 38 % nižší než v nejnižším kvartilu ( $p = 0,005$ ). Čas strávený středně intenzivní fyzickou aktivitou také koreloval s rychlostí ztráty renální funkce.

## KOMENTÁŘ

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

*Tato dodatečná analýza studie LIFE tedy prokázala, že pacienti randomizovaní k fyzické aktivitě a cvičení měli významně pomalejší ztrátu renální funkce a také méně častou rychlou ztrátu glomerulární filtrace ve srovnání s pacienty, kteří absolvovali pouze opakovanou zdravotní edukaci. Efekt byl podobného stupně jako v publikovaných observačních studiích.<sup>5,8</sup> Vliv fyzické aktivity na rychlost ztráty glomerulární filtrace navíc koreloval s intenzitou zátěže.*

*Ve srovnání se staršími intervenčními studiemi, jež sledovaly vliv cvičení na funkci ledvin, byly předchozí studie výrazně menší, s kratší dobou intervence (např. jen 16 týdnů, což mohlo být důvodem jejich negativních výsledků – např.<sup>9</sup>), zahrnovaly mladší jedince, ale také pacienty po transplantaci ledvin. Velkou předností komentované studie bylo také využití cystatinu C pro kalkulaci glomerulární filtrace, jelikož sérová koncentrace kreatininu může být ovlivněna fyzickou aktivitou.*

*Komentovaná studie byla zdaleka největší, cílila na starší populaci a měla nejdelší dobu intervence a sledování. Vzhledem k věku pacientů byla doporučena fyzická aktivita jen středně intenzivní, hlavní důraz byl kladen na chůzi a domácí cvičení, což zvyšuje možnost aplikovat podobný (prokázaně efektivní) přístup v klinické praxi. Většina pacientů v aktivní studii vlastně stále nepřekročila hranici běžně používanou pro odli-*

*šení sedavého a aktivního životního stylu (5 000 kroků za den lehké intenzity spolu s cvičením zaměřeným na svalovou sílu alespoň dvakrát týdně).<sup>10</sup> Intenzita fyzické aktivity doporučovaná ve studii LIFE odpovídá běžným denním aktivitám, jako jsou práce se sekačkou nebo s vysavačem.*

*U starších „křehkých“ osob se sedavým životním stylem je jistě třeba zvyšovat fyzickou aktivitu individuálně, pomalu a opatrně, abychom nepřekročili limity dané např. přítomností komorbidit. Nejvýznamnějším výstupem studie LIFE je, že i tato relativně mírná (dosažitelná) fyzická aktivita (pokud je prováděna dostatečně dlouho) má u starších nemocných s chronickým onemocněním ledvin příznivý vliv na vývoj renální funkce. Vzhledem k prokázané závislosti efektu na zátěži ale stojí za to u motivovaných pacientů, kteří nemají zdravotní kontraindikaci, zvážit postupně i vyšší intenzitu zátěže, než které bylo dosahováno v komentované studii.*

*Hlavní překážkou bránící využití závěrů komentované studie v klinické praxi je nepochybně nedostatečná motivace části pacientů, významné však také mohou být problémy s mobilitou nebo závažné komorbidity.<sup>11</sup>*

*Fyzická aktivita pochopitelně ovlivňuje i další rizikové faktory často přítomné u pacientů s CKD, např. hypertenzi, inzulinovou rezistenci či progresi ischemické choroby srdeční.*

*Mechanismus, jakým působí fyzická aktivita přímo na vývoj glomerulární filtrace (stupeň poškození ledvin), je v současné době nejasný a vyžadá si další studie.*

*Studie má řadu omezení. Sledovat vliv cvičení na vývoj glomerulární filtrace nebylo primárním cílem studie. Není jasné, zda lze podobného efektu cvičením dosáhnout i u mladších pacientů s chronickým onemocněním ledvin, a vzhledem k malému zastoupení Afroameričanů a jiných etnicit není ani prokázán efekt na jinou než bělošskou populaci. Vzhledem k délce studie nedošlo u žádného z pacientů ve studii k vývoji terminálního selhání ledvin vyžadujícího dialýzu, a nevíme tedy s jistotou, zda má cvičení příznivý vliv i na tento „tvrdý“ cílový ukazatel. Není také jasné, zda se při pokračování v strukturovaném programu fyzické aktivity po více než dvou*

*letech efekt cvičení oslabuje, zvyšuje, nebo přetrvává ve stejné intenzitě. Studie také neumožňuje rozlišit, co má na vývoj glomerulární filtrace větší vliv, zda je to počet kroků/den, nebo celková (průměrná) délka fyzické aktivity za týden, ani to, zda má větší efekt chůze, nebo cvičení zaměřené na posilování svalů.*

*Ve studii LIFE tedy měla středně intenzivní strukturovaná fyzická aktivita ve srovnání s pouhou edukací příznivý vliv na vývoj glomerulární filtrace u starších osob se sedavým stylem života. Pravidelné cvičení je tedy jednou z aktivit, která by měla být u pacientů s chronickým onemocněním ledvin doporučována jako jedna z možností, jak nejen ovlivnit kardiovaskulární morbiditu a mortalitu, ale též zpomalit progresi renální insuficience do terminálního selhání ledvin.*

#### LITERATURA

1. Lee DH, Rezende LFM, Joh HK. Long-term leisure-time physical activity intensity and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort of US adults. *Circulation* 2022;146:523–534.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038–2047.
3. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2127–2133.
4. Formica M, Politano P, Marazzi F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy. *Blood Purif* 2018;46:332–336.
5. Robinson-Cohen C, Katz R, Mozaffarian D, et al. Physical activity and rapid decline in kidney function among older adults. *Arch Intern Med* 2009;169:2116–2123.
6. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, et al.; LIFE Study Investigators. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2387–2396.
7. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29.
8. Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:399–406.
9. Barcellos FC, Del Vecchio FB, Reges A, et al. Exercise in patients with hypertension and chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Hum Hypertens* 2018;32:397–407.
10. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al.; American College of Sports Medicine; American Heart Association. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1094–1105.
11. Clarke AL, Young HM, Hull KL, et al. Motivations and barriers to exercise in chronic kidney disease: a qualitative study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1885–1892.