

Anna GILBERT¹
 Bożena CZARKOWSKA-PĄCZEK¹
 Andrzej DEPTAŁA²

Wysiłek fizyczny w prewencji i leczeniu raka jelita grubego

Physical activity in prevention and treatment of colon cancer

¹Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 Kierownik Zakładu:
 Prof. dr hab. n. med. Jacek Przybylski

²Zakład Profilaktyki Onkologicznej,
 Warszawski Uniwersytet Medyczny
 Kierownik Zakładu:
 Dr hab. n. med. Andrzej Deptała

Dodatkowe słowa kluczowe:
 rak jelita grubego
 wysiłek fizyczny

Additional key words:
 colorectal cancer
 physical activity

Rak jelita grubego jest obecnie trzecim co do częstości zachorowań nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. Wysiłek fizyczny o odpowiedniej intensywności i czasie trwania obniża ryzyko zachorowania na raka jelita grubego nawet o 30-50%. Mechanizm tego zjawiska, mimo wielu badań, nadal pozostaje niejasny. Wiadomo jednak, że jest to wynik współistnienia wielu czynników. Najważniejsza wydaje się kontrola bilansu energetycznego i masy ciała, a także insulinooporności. Bardzo dużą rolę odgrywają miokiny – SPARC, która powoduje zahamowanie proliferacji i nasilenie apoptozy oraz cytokiny, które wywierają działanie przeciwzapalne. Dodatkowo, wysiłek fizyczny wywiera działanie przeciwzapalne miejscowe wyrażone obniżeniem ekspresji COX-2 i iNOS w błonie śluzowej jelita grubego. Wysiłek fizyczny poprawia również rokowanie po leczeniu raka jelita grubego, jednak wydaje się, że jedynie w wybranych grupach pacjentów, u których stwierdza się określone biomarkery komórek nowotworowych. Mimo tak korzystnego działania wysiłku fizycznego, świadomość tego faktu jest bardzo mała.

Colon cancer is currently the third most common cancer disease in men and second in women. Physical exercise of sufficient intensity and duration reduces the risk of colon cancer by as much as 30-50%. Despite many studies the mechanism of this phenomenon remains unclear. However it is known, to be caused by coexistence of various factors. The control of energy balance, body weight and insulin resistance seems to be most important. Myokines also play a very important role. Among them: SPARC that causes inhibition of proliferation and apoptosis and anti-inflammatory cytokines. In addition, physical activity exerts local anti-inflammatory effect by decreased expression of COX-2 and iNOS in the colon mucosa. Physical exercise also improves survival rates after treatment of colon cancer. But it seems that better prognosis is only observed in selected group of patients diagnosed with specific biomarkers of cancer cells. Despite beneficial effects of physical activity, awareness of this fact is very low.

Aktywność fizyczna bywa nazywana lekiem XXI wieku, stanowi bowiem bardzo istotny czynnik zapobiegający, a także stosowany w terapii chorób układu krążenia, metabolicznych, a także chorób nowotworowych. Mimo ewidentnych korzyści, szacuje się, że w Polsce jedynie 30% dzieci i młodzieży oraz 10% dorosłych uprawia aktywność fizyczną o wystarczającej intensywności dla uzyskania fizjologicznego korzystnego działania na organizm [24]. Wśród chorób nowotworowych wysiłek fizyczny działa najkorzystniej prewencyjnie w przypadku raka jelita grubego i raka piersi.

Rak jelita grubego jest obecnie trzecim co do częstości zachorowania nowotworem u mężczyzn i drugim u kobiet. W krajach rozwijających się częstość zachorowania na raka jelita grubego wynosi 1 do 5 na 100 000 osób, a w krajach wysoko rozwiniętych – 20-60 na 100 000 osób [10]. W 2010 r. w Polsce zarejestrowano 15712 zachorowań na raka jelita grubego, w tym 8747 u mężczyzn i 6965 u kobiet. W strukturze zachorowań w Polsce rak jelita grubego znalazł się na trzecim miejscu (po

raku płuca i raku prostaty) pod względem częstości u mężczyzn (11,3%) i na drugim (po raku piersi) u kobiet (9,2%); standaryzowany współczynnik zachorowalności z podziałem na płeć wyniósł odpowiednio: 30,9 i 17,7. Od kilku lat zachorowalność na raka jelita grubego charakteryzuje się najwyższą dynamiką wzrostu. Szacuje się, że w roku 2025 zachoruje na ten nowotwór około 15000 mężczyzn i 9100 kobiet – łącznie ponad 24000 osób [8,31].

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego są predyspozycje genetyczne. Wśród czynników środowiskowych modyfikowanych największe znaczenia ma nadwaga/otyłość, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, a przede wszystkim brak aktywności fizycznej [10].

Aktywność fizyczna obniża ryzyko wystąpienia raka jelita grubego nawet o 30-50% [28]. Należy podkreślić, że zależność ta jest pochodną przede wszystkim intensywności wysiłku, a w mniejszym stopniu zależy od całkowitej ilości wydatkowanej energii związanej z aktywnością fizyczną [4]. Oznacza to, że nawet długotrwały

Adres do korespondencji:
 Dr hab. n. med. Bożena Czarkowska-Pączek
 Zakład Biofizyki i Fizjologii Człowieka
 Ul. Chałubińskiego 5
 02-004 Warszawa
 e-mail: dom_paczek@o2.pl
 Fax i tel. + 48 22 628 78 46
 Tel. + 48 22 628 63 34

wysiłek, ale o małej intensywności może nie spowodować korzystnego działania zapobiegającego rozwojowi raka. Znaczenie ma również łączny czas uprawiania sportu oraz okres życia, w którym ten sport uprawiano. Intensywność wysiłku bardzo często wyraża się w równoważniku energetycznym (metabolic equivalent - MET). Jeden MET odpowiada wysiłkowi, którego koszt energetyczny wynosi 3,5 ml/O₂/min; każdemu wysiłkowi fizycznemu przypisuje się wartość MET odpowiadającą intensywności tego wysiłku. Wysiłki umiarkowane mają intensywność wynoszącą 3-6 MET, a wysiłki intensywne – powyżej 6 MET. Dla przykładu, szybki spacer to wysiłek o intensywności 4-5 MET, a wykonywany przez godzinę powoduje wydatek energetyczny równy 4-5 MET x godz. Intensywność wysiłku wyrażoną w MET mnoży się przez liczbę godzin wykonywania tego wysiłku w ciągu jednego tygodnia. W ten sposób otrzymuje się wielkość odpowiadającą wydatkowi energii podczas pracy fizycznej w ciągu tygodnia. I tak intensywny wysiłek fizyczny odpowiadający 18 MET x godz./tydzień wykonywany w różnych okresach życia, tj. w wieku 19-34 lata, 35-50 lat i po 50 roku życia, obniża ryzyko wystąpienia raka jelita grubego w tych grupach wiekowych, w szczególności w części dalszej okrężnicy, nawet o około 55%. Osoby, których intensywna aktywność fizyczna przekracza wydatek energetyczny wynoszący 6 MET x godz./tydzień, ale uprawiana jest regularnie przez całe życie, mają także zmniejszone ryzyko wystąpienia raka jelita grubego o około 40% [4]. Podkreślenia wymaga fakt, że uprawianie wysiłku fizycznego w przeszłości nie wpływa na częstość zachorowań na raka jelita grubego. Wysiłek fizyczny zmniejsza ryzyko zachorowania jedynie w okresie, w którym jest uprawiany [10]. Podobnie, wysiłek umiarkowany i lekki, mimo takiej samej łącznej ilości wydatkowanej energii, jak w przypadku uprawiania wysiłków intensywnych, nie powoduje znaczącego obniżenia ryzyka wystąpienia raka jelita grubego. Warto zaznaczyć fakt, że wysiłek fizyczny wykonywany co najmniej 1 godzinę tygodniowo powoduje także zmniejszenie ryzyka wystąpienia polipów gruczolowych w jelicie grubym [25].

Mimo wielu badań mechanizm tego korzystnego działania nie jest w pełni jasny. Wiadomo jednak, że jest to wynik współdziałania wielu czynników, a nie efekt jednego zjawiska.

Wysiłek fizyczny może zmieniać ekspresję genów w komórkach błony śluzowej jelita grubego. Buehlmeier i wsp. zbadali, w błonie śluzowej jelita grubego u aktywnych i nieaktywnych szczurów, ekspresję około 10 000 genów za pomocą techniki analizy mikromacierzy, wykrywając 8846 kopii mRNA ponad poziom tła. Regularny wysiłek fizyczny szczura skutkowało obniżeniem ekspresji 47 genów i podwyższeniem 3 genów. Określone w ten sposób geny kodowały białka sygnałowe, transportowe, cytoszkieletu, zaangażowane w odpowiedź immunologiczną, regulujące metabolizm, transkrypcję i waskularyzację. Na szczególną uwagę zasługuje zmniejszenie, pod wpływem wysiłku, ekspresji genu BHMT2

(betaine-homocysteine metyltransferase 2) co w efekcie może redukować zagrożenie nieprawidłową metylacją i w ten sposób przyczynić się do zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka jelita grubego. Ponadto autorzy cytowanej pracy zaobserwowali w śluzówce aktywnego fizycznie szczura, znaczne obniżenie poziomu transkryptów dla białek zaangażowanych w procesy angiogenezy, np. naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor, VEGF) i angiopoetyny 2 (angiopoietin-2, ANG-2) [5].

Bardzo istotne znaczenie w prewencji raka jelita grubego ma bilans energetyczny i zapobieganie otyłości. Nadwaga wpływa na wszystkie etapy karcynogenezy [32]. Jest to związane przede wszystkim z towarzyszącą otyłości insulinoopornością, która prowadzi do wzrostu poziomu insuliny, glukozy i kwasów tłuszczowych w surowicy krwi. Insulina, w kooperacji z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) wywiera efekt mitogenny na komórki błony śluzowej jelita grubego i hamuje apoptozę. Efekt ten zależy od kinazy fosfatydyloinozytolu-3 (phosphatidylinositol-3-kinase, PIK3CA), która aktywuje, poprzez fosforylację, kinazę białkową B, tj. serynowo-treoninową kinazę Akt. Kinaza Akt przez aktywację szlaku mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR), głównego regulatora metabolizmu oraz wzrostu komórki i jej proliferacji, pośrednio wpływa na natężenie angiogenezy oraz apoptozy, a także zwiększa ekspresję swoistych białek, odgrywających rolę w progresji nowotworu, np. czynnika transkrypcyjnego indukowanego niedotlenieniem (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) [16]. W około 45% przypadków komórki raka jelita grubego wykazują nadmierną ekspresję fosforyzowanej Akt, co powoduje zmniejszenie wytwarzania i wzrost degradacji białkowego inhibitora kinaz cyklinozależnych p27 (cyclin-dependent kinase inhibitor 1B, CDKN1B). W badaniach in vitro wykazano, że insulina i IGF-1 także zmniejszają ekspresję p27. Natomiast wysiłek fizyczny i poprawa bilansu energetycznego zwiększają ekspresję p27 w komórkach [21].

Wysiłek fizyczny wpływa także na stężenie w surowicy białka wiążącego IGF (insulin-like growth factor-binding protein, IGFBP), co zależy głównie od zmian w bilansie energetycznym. Wzrost IGFBP-1 jest skorelowany ze spadkiem zawartości glikogenu w wątrobie podczas ćwiczeń [11]. Niektóre badania wskazują na negatywną zależność pomiędzy poziomem IGFBP-1, a ryzykiem raka jelita grubego [14]. IGFBP-3 bezpośrednio stymuluje apoptozę i hamuje wzrost komórek raka jelita grubego [12]. Haydon i wsp. stwierdzili, że wyższe stężenie IGFBP-3 u osób aktywnych fizycznie wiązało się z mniejszą częstością występowania zachorowań na nowotwór jelita grubego [12].

Regularne podejmowanie aktywności fizycznej skutkuje także zmianami w samej tkance tłuszczowej – zmniejsza się rozmiar adipocytów, dochodzi do zwiększenia przepływu krwi w tkance i poprawy funkcji mitochondriów. Otyłość definiuje się obecnie jako przewlekły stan zapalny o niewielkim

nasileniu. Jednym z czynników odpowiedzialnych za ten stan jest hipoksja spowodowana nadmiernym i niewspółmiernym do angiogenezy przyrostem tkanki tłuszczowej u osób otyłych. Poprawa ukrwienia będzie przeciwdziałała temu zjawisku [29].

Tkanka tłuszczowa jest miejscem wytwarzania wielu aktywnych biologicznie białek, które zbiorczo nazywane są adipokinami. Wśród adipokin bardzo istotną rolę odgrywają leptyna i adiponektyna. Wysokie stężenie leptyny i niskie stężenie adiponektyny związane jest z większym ryzykiem zachorowania na nowotwór jelita grubego u mężczyzn [13,26]. Wydaje się, że obniżenie stężenia leptyny w wyniku aktywności fizycznej jest głównie efektem redukcji tkanki tłuszczowej, podobnie jak wzrost stężenia adiponektyny [27,34]. Obniżenie stężenia leptyny obserwuje się również po wysiłkach długotrwałych, powyżej 60 minut, przy dużym zużyciu kalorii. W badaniu Martinez-Gomez i wsp. wysoki poziom aktywności fizycznej i wydolność tlenowa były związane z niższym stężeniem leptyny u nastolatków [19].

Bilans energetyczny i aktywność fizyczna mają wpływ także na cechy molekularne komórek nowotworowych raka jelita grubego. U chorych nieaktywnych stwierdza się nadmierną ekspresję p53 oraz mutacje K-ras, a także wzrost aktywności syntazy kwasów tłuszczowych [21]. Nadwaga/otyłość i brak aktywności ruchowej sprzyja rozwojowi raka jelita grubego, w którego komórkach nie obserwuje się aktywacji szlaków sygnałowych zależnych od białek Wnt, natomiast w grupie szczupłych, aktywnych fizycznie częściej rozwija się rak jelita grubego, w którego komórkach taka aktywacja ma miejsce [22].

Potencjalnie ochronne działanie w stosunku do raka jelita grubego mogą wywierać miokiny. Miokiny to zbiorcza nazwa dla aktywnych biologicznie czynników wytwarzanych przez komórki mięśniowe podczas skurczu. Na podstawie wyników badań bioinformatycznych szacuje się, że komórki mięśniowe mogą być miejscem wytwarzania nawet 300 różnych białek. Białka te działają zarówno autokrynnie, parakrynnie jak i endokrynnie odpowiadając za wiele zjawisk adaptacyjnych podczas wysiłku fizycznego, w tym działanie korzystne w prewencji i leczeniu niektórych chorób. W ostatnich latach zidentyfikowano kolejną miokinę – kwaśne białko wydzielnicze bogate w cysteinę (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC). SPARC (inna nazwa to osteonectin) jest białkiem, które wiąże się z macierzą zewnątrzkomórkową (extracellular matrix, ECM) i na tej drodze wpływa na wzajemne oddziaływanie komórek, aktywność czynników wzrostu, ekspresję metaloproteinaz ECM, zmiany kształtu komórek i ich różnicowanie. Oddziaływanie SPARC na komórki nowotworowe zależy od typu nowotworu. W badaniach na zwierzętach i ludziach wykazano, że jednorazowy wysiłek fizyczny, podobnie jak długotrwały trening zwiększają w komórkach mięśniowych ekspresję mRNA dla SPARC. Dane doświadczalne wskazują, że do zwiększenia ilości białka SPARC w pracujących mięśniach i jego wydzielania z komórek mięśniowych przyczyniają się me-

chanizmy kontrolujące zarówno transkrypcję jak i translację. Zwiększony poziom SPARC w surowicy obserwuje się bezpośrednio po zakończeniu jednorazowego wysiłku fizycznego, a normalizacja następuje w ciągu 6 godzin. Spoczynkowy poziom SPARC w surowicy jest taki sam u aktywnych i nieaktywnych osobników [3,18].

W badaniach na myszach wykazano, że wysiłek fizyczny zapobiega rozwojowi raka jelita grubego. Efektu tego nie obserwowano u myszy pozbawionych genu dla SPARC. Zahamowanie rozwoju raka jelita grubego obserwowano także po wstrzyknięciu zwierzętom rekombinowanego SPARC. Wydaje się, że SPARC nasila apoptozę i hamuje proliferację komórek raka jelita grubego. Nie można wykluczyć, że SPARC działa również pośrednio, łącząc się z białkami ECM i na tej drodze zmieniając właściwości komórek [3,15,18].

Pracujące mięśnie szkieletowe produkują interleukinę-6, co w konsekwencji prowadzi do powstania milieu cytokin o działaniu przeciwzapalnym. Składa się na to obniżenie stężenia czynnika martwicy nowotworu- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α) i wzrost stężenia antagonisty receptora dla interleukiny-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1Ra) oraz interleukiny-10 (interleukin-10, IL-10) [9]. Przeciwzapalne środowisko związane z aktywnością fizyczną jest korzystne w świetle wyników badań, które wskazują, że choroby jelita grubego o podłożu zapalnym wiążą się z wyższym ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego [14]. Dodatkowo, wysiłek fizyczny powoduje zmniejszenie ekspresji cykloooxygenazy-2 (cyclooxygenase-2, COX-2; oficjalny symbol dla cykloooxygenazy-2 to PTGS2, prostaglandin-endoperoxide synthase 2) i indukowane syntazy tlenu azotu (induced nitric oxide synthase, iNOS) w błonie śluzowej jelita grubego [2,7].

Regularny trening fizyczny obniża wytwarzanie kwasów żółciowych, które podejrzewa się o działanie kancerogenne na komórki jelita grubego. Dzieje się to najprawdopodobniej poprzez związany z wysiłkiem spadek stężenia cholesterolu [30]. Nie bez znaczenia jest przyspieszenie pasażu jelitowego pod wpływem wysiłku fizycznego, przez co skraca się kontakt komórek śluzówki jelita z kancerogenami zawartymi w pokarmach [8,17].

Wysiłek fizyczny oddziałuje korzystnie również u pacjentów z rozpoznaniem i leczonym rakiem jelita grubego. Stwierdzono, że wprowadzenie już w okresie pooperacyjnym lekkich ćwiczeń, takich jak rozciąganie, ćwiczenia równowagi oraz ćwiczenia oporowe o małej intensywności, spowodowało skrócenie pobytu w szpitalu i korzystnie wpłynęło na ruchomość jelit [1]. Jednak zdecydowanie ważniejsza jest zależna od aktywności fizycznej poprawa rokowania u pacjentów po leczeniu raka jelita grubego, przy czym jest to efekt niezależny od masy ciała i wskaźnika masy ciała (body mass index, BMI) [20]. U osób, których aktywność fizyczna przekracza 18 MET x godz./tydzień obserwuje się zmniejszenie śmiertelności spowodowanej rakiem jelita grubego średnio o około 45-50%. W innych badaniach stwierdzono jednak, że korzystny efekt nie

występuje w przypadku wczesnych stadiów rozwoju raka oraz wówczas, gdy występują przerzuty odległe [10].

Korzystne działanie wysiłku fizycznego już po rozpoznaniu raka jelita grubego może być uzależnione od konstytutywnych cech komórek nowotworowych. Śmiertelność w grupie uprawiającej aktywność fizyczną o intensywności 18 MET x godz./tydzień spadła o 68% w porównaniu do pacjentów prowadzących siedzący tryb życia, ale tylko u tych chorych, u których możliwy był wzrost ekspresji białkowego inhibitora kinaz cyklicznych p27 w komórkach. U pacjentów, u których nie dochodziło do wzrostu p27, na przykład w wyniku konstytutywnej aktywacji kinazy Akt, wysiłek fizyczny nie wywierał działania korzystnego [21]. Z kolei Yamauchi i wsp. wykazali korzystne działanie aktywności fizycznej jedynie u pacjentów, u których w komórkach nowotworowych stwierdzono obecność PTGS2 [33]. Natomiast z badań Morikawy i wsp. wynika [23], że wysiłek fizyczny powoduje zmniejszenie śmiertelności spowodowanej rakiem jelita grubego u pacjentów, u których nie dochodzi do kumulacji beta-cateniny w cytoplazmie komórki. Beta-catenina, obecnie oznaczana jako CTNNB1, jest białkiem, które ulega kumulacji w cytoplazmie komórki w wyniku aktywacji szlaków sygnałowych zależnych od białek Wnt. Białko beta-catenina przemieszcza się następnie do jądra komórkowego, gdzie spełnia rolę koaktywatora czynników transkrypcyjnych należących do rodziny TCF (T-cell transcriptional factor, TCF). W tym samym badaniu wykazano także, że obecność beta-cateniny w cytoplazmie i jej translokacja do jądra komórkowego powodowała zmniejszenie śmiertelności w wyniku raka jelita grubego, ale wyłącznie u pacjentów otyłych; zależności takiej nie obserwowano u osób szczupłych. Wyniki badań Morikawy i wsp. stanowią podstawę do sformułowania hipotezy, że w przypadku raka jelita grubego, w którego komórkach nie dochodzi do aktywacji szlaków sygnałowych zależnych od białek Wnt i wynikającej z tego kumulacji beta-cateniny w cytoplazmie komórki, progresja choroby zależy od wydatkowania energii i bilansu energetycznego chorego, natomiast w przypadku aktywacji szlaków zależnych od Wnt, takiej zależności się nie obserwuje. Wyniki cytowanych powyżej badań wskazują, że wysiłek fizyczny jako leczenie wspomagające stosowane w raku jelita grubego jest skuteczne, ale jedynie w wybranych subpopulacjach pacjentów. Stwarza to konieczność identyfikowania specyficznych biomarkerów komórek nowotworowych, których obecność lub brak pozwoli przewidzieć skuteczność zaleconej terapii [23].

Wysiłek fizyczny jest skutecznym i jednocześnie łatwo dostępnym i bezpiecznym środkiem zapobiegającym rozwojowi raka jelita grubego. Ma także zastosowanie, przynajmniej w niektórych grupach pacjentów, jako skuteczne leczenie wspomagające raka jelita grubego. Jednak mimo ewidentnego korzystnego działania, świadomość tego faktu jest bardzo mała. W badaniach przeprowadzonych przez Coups i wsp. w Stanach Zjednoczonych jedynie 15% z prawie 2000 badanych wskazało wysiłek

fizyczny jako środek zapobiegający rakowi jelita grubego. W szczególności dotyczyło to osób niewykształconych po 50 roku życia. Dlatego propagowanie wiedzy o prewencyjnym działaniu wysiłku fizycznego w stosunku do raka jelita grubego nabiera szczególnego znaczenia [6].

Piśmiennictwo:

1. Ahn K.Y., Hur H., Kim D.H. et al.: The effects of inpatient exercise therapy on the length of hospital stay in stages I-III colon cancer patients: randomized controlled trial. *Int. J. Colorectal Dis.* 2013, 28, 643.
2. Aoi W., Naito Y., Takagi T. et al.: Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 399, 14.
3. Aoi W., Naito Y., Takagi T. et al.: A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 2012, 62, 882.
4. Boyle T., Heyworth J., Bull F. et al.: Timing and intensity of recreational physical activity and the risk of subsite-specific colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2011, 22, 1647.
5. Buehlmeyer K., Doering F., Daniel H. et al.: Alteration of gene expression in rat colon mucosa after exercise. *Ann. Anat.* 2008, 190, 71.
6. Coups E.J., Hay J., Ford J.S.: Awareness of the role of physical activity in colon cancer prevention. *Patient Educ. Couns.* 2008, 72, 246.
7. Demarzo M.M.P., Martins L.V., Fernandes C.R. et al.: Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008, 40, 618.
8. Deptała A., Paluszkiwicz P.: Epidemiologia, wskaźniki przeżycia, środowiskowe uwarunkowania rozwoju raka jelita grubego. W: A. Deptała, M.Z. Wojtukiewicz (red.), *Rak jelita grubego*. Termedia, Poznań 2012, 17.
9. Gleeson M., Bishop N.C., Stensel D.J. et al.: The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat. Rev. Immunol.* 2011, 11, 607.
10. Halle M., Schoenberg M.H.: Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch. Arzteblatt. Int.* 2009, 106, 722.
11. Hasani-Ranjbar S., Soleymani Far E., Heshmat R. et al.: Time course responses of serum GH, insulin, IGF-1, IGFBP1, and IGFBP3 concentrations after heavy resistance exercise in trained and untrained men. *Endocrine* 2011, 41, 144.
12. Haydon A.M.M., Macinnis R.J., English D.R. et al.: Physical activity, insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and survival from colorectal cancer. *Gut* 2006, 55, 689.
13. Hoda M.R., Keely S.J., Bertelsen L.S. et al.: Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colorectal cancer cells. *Br. J. Surg.* 2007, 94, 346.
14. Jenab M., Riboli E., Cleveland R.J. et al.: Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer* 2007, 121, 368.
15. Jørgensen L.H., Petersson S.J., Sellathurai J. et al.: Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in human skeletal muscle. *J. Histochem. Cytochem.* 2009, 57, 29.
16. Krześlak A.: Kinaza Akt: Kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2010, 64, 490.
17. Litwiniuk M., Kara I.: Aktywność fizyczna, a nowotwory. *Oncoreview* 2012, 2, 228.
18. Liu Y-P, Hsiao M.: Exercise-induced SPARC prevents tumorigenesis of colon cancer. *Gut* 2013, 62, 810.
19. Martinez-Gomez D., Eisenmann J.C., Gomez-Martinez S. et al.: Associations of physical activity and fitness with adipocytokines in adolescents: the AFINOS Study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2012, 22, 252.
20. Meyerhardt J.A., Niedzwiecki D., Hollis D. et al.: Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J. Clin. Oncol.* 2008, 26, 4109.
21. Meyerhardt J.A., Ogino S., Kirkner G.J. et al.:

- Interaction of molecular markers and physical activity on mortality in patients with colon cancer. *Clin. Cancer Res.* 2009, 15, 5931.
22. **Morikawa T., Kuchiba A., Lochhead P. et al.:** Prospective analysis of body mass index, physical activity, and colorectal cancer risk associated with β -catenin (CTNNB1) status. *Cancer Res.* 2013, 73, 1600.
 23. **Morikawa T., Kuchiba A., Yamauchi M. et al.:** Association of CTNNB1 (beta-catenin) alterations, body mass index, and physical activity with survival in patients with colorectal cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 2011, 305, 1685.
 24. Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Zdrowotnej. Narodowy program zapobiegania nadwadze i otyłości oraz przewlekłym chorobom niezakaźnym poprzez poprawę żywienia i aktywności fizycznej na lata 2007-2011. Warszawa, 2007 http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/otylosc_06012010.pdf
 25. **Sanchez N.F., Stierman B., Saab S. et al.:** Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population. *BMC Res. Notes* 2012, 5, 312.
 26. **Saxena A., Chumanevich A., Fletcher E. et al.:** Adiponectin deficiency: role in chronic inflammation induced colon cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012, 1822, 527.
 27. **Sjogren P., Sierra-Johnson J., Kallings L.V. et al.:** Functional changes in adipose tissue in a randomised controlled trial of physical activity. *Lipids Health Dis.* 2012, 11, 80.
 28. **Slattery M.L.:** Physical activity and colorectal cancer. *Sports Med. Auckl. NZ.* 2004, 34, 239.
 29. **Vieira V.J., Valentine R.J., Wilund K.R. et al.:** Effects of exercise and low-fat diet on adipose tissue inflammation and metabolic complications in obese mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, 296, 1164.
 30. **Wertheim B.C., Martínez M.E., Ashbeck E.L. et al.:** Physical activity as a determinant of fecal bile acid levels. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009, 18, 1591.
 31. **Wojciechowska J., Didkowska J., Zatoński W.:** Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa, 2012, www.onkologia.org.pl/doc/Nowotw2010.pdf.
 32. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, 2007 http://www.dietandcancer-report.org/cancer_resource_center/downloads/chapters/chapter_05.pdf
 33. **Yamauchi M., Lochhead P., Imamura Y. et al.:** Physical activity, tumor PTGS2 expression, and survival in patients with colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013, 22, 1142.
 34. **Yoshida H., Ishikawa T., Suto M. et al.:** Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010, 17, 1160.