

Pregledni prispevek/Review article

TELESNA DEJAVNOST IN RAK DEBELEGA ČREVESEA IN DANKE

PHYSICAL ACTIVITY AND COLORECTAL CANCER

*Martina Perše, Anton Cerar*Medicinska fakulteta UL, Inštitut za patologijo, Medicinski eksperimentalni center, Zaloška 4,
1000 Ljubljana**Izvleček**

Izhodišča *Rak debelega črevesa in danke je eden najpogostejših rakov na svetu, katerega incidenca narašča tako v Sloveniji kot tudi v državah v razvoju. Znanstveniki ocenjujejo, da so za nastanek raka debelega črevesa in danke v razvitem svetu v 60 %–80 % odgovorni dejavniki okolja. Vse več je raziskav, ki dokazujejo, da je zaščitni učinek telesne dejavnosti pri nastanku raka debelega črevesa in danke prepričljiv, vendar pa je zaščitni učinek večji pri raku debelega črevesa kot pa pri raku danke.*

Zaključki *S prispevkom želimo povzeti pomembnejše izsledke pred kratkim objavljenih raziskav, ki so proučevale povezavo telesne dejavnosti in tveganja za nastanek raka debelega črevesa ter predstaviti predlagane zaščitne mehanizme, preko katerih naj bi telesna dejavnost preprečevala nastanek raka.*

Ključne besede *debelo črevo; tveganje za nastanek raka; vadba; preventiva; biološki mehanizmi*

Abstract

Background *Colorectal cancer is one of the most frequent cancers in man. Its incidence is increasing in Slovenia as well as in the developing countries. It is believed that between 60 % and 80 % of colorectal cancer in Western countries is attributable to environmental factors. The evidence that physical activity protects against colorectal cancer is convincing, although the evidence is stronger for colon than for rectum.*

Conclusions *The present paper summarizes the main recently published data concerning an association between physical activity and colon cancer risk and presents proposed beneficial mechanisms of exercise involved in the prevention of cancer.*

Key words *large intestine; cancer risk; exercise; prevention; biological mechanisms*

Uvod

Rak debelega črevesa in danke je bil v letu 2005 druga najpogostejša rakava bolezen v Sloveniji,¹ medtem ko je v letu 2002 na svetovni ravni zavzemal tretje mesto, v razvitih državah sveta pa celo prvo mesto.² Razmerje

med moškimi in ženskami glede incidence raka debelega črevesa in danke je na svetovni ravni primerljivo in je podobno razmerju v Sloveniji (moški : ženske – 1,28 : 1). Razmerje med incidenco raka debelega črevesa in raka danke pa se razlikuje v odvisnosti od razvito-
sti držav. V razvitih državah je rak debelega črevesa

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Martina Perše, Medicinski eksperimentalni center, Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta UL, Zaloška 4, 1000 Ljubljana
Tel.: 01 / 543 7191, E-mail: martina.perse@mf.uni-lj.si

ACF – spremenjena kriptna žarišča (angl. aberrant crypt focus); AOM – azoksimetan; COX – ciklooksigenaza; DMH – dimetilhidrazin; GCS – gama glutamatil cistein sintetaza; GLUT-4 – glukozni transporter 4; IGF-1 – inzulinu podoben rastni dejavnik; IGFBP-3 – vezalni protein-3 za IGF-1; IL – interleukin; iNOS – inducibilna sintetaza dušikovega oksida; MAPK – z mitogenom aktivirane proteinske kinaze; MnSOD – mangan superoksidna dismutaza; NFκB – jedrni dejavnik κB; PG – prostaglandin; TNFα – tumor nekrotizirajoči dejavnik alfa; VEGF – žilni endotelni rastni dejavnik;

kar dvakrat pogostejši kot rak danke, medtem ko je v revnejših državah incidenca med njima primerljiva.² Raziskovalci ugotavljajo, da se pri populacijah, ki se preselijo iz revnejših držav v razvite države, incidenca raka značilno poveča že pri njihovih neposrednih potomcih.³ Prav tako opazajo, da incidenca raka debelega črevesa in danke narašča tudi v državah v razvoju, ki so do pred kratkim veljale za geografska področja z nizkim tveganjem. To naj bi bila posledica višje incidence raka pri mlajših starostnih skupinah zaradi prevzemanja zahodnega načina življenja.² Statistični podatki kažejo, da se v nekaterih razvitih državah incidenca umirja, v državah v razvoju^{2,4} in v Sloveniji,⁵ pa vztrajno narašča.

Znanstveniki ocenjujejo, da so za nastanek raka debelega črevesa in danke v razvitem svetu v 60–80 % odgovorni dejavniki okolja.⁶ Med prepričljive dejavnike, ki povečujejo tveganje za nastanek raka debelega črevesa in danke uvrščajo prehranske dejavnike (rdeče meso, prekajeno, soljeno ali s kemični konzervansi obdelano meso ter alkoholne pijače) in telesno, zlasti trebušno debelost. Med prepričljive dejavnike, ki zmanjšujejo tveganje za nastanek omenjenega raka, pa uvrščajo le telesno dejavnost.⁴

Telesna dejavnost in rak

Število raziskav, ki ugotavljajo zaščitni vpliv telesne dejavnosti na pojavnost različnih bolezni razvitega sveta, kot so srčno-žilne bolezni, diabetes in celo različna psihološka stanja, v zadnjem času hitro narašča.⁷ Prav tako zasledimo naraščajoče število epidemioloških raziskav o ugotavljanju vpliva telesne dejavnosti na nastanek raka.^{8–10} Med slednjimi prevladujejo raziskave rakavih bolezni, ki se najpogosteje pojavljajo pri ljudeh, kot so rak debelega črevesa, danke, dojke in prostate, manj pa rak endometrija, pljuč in ostale rakave bolezni.¹⁰ Raziskovalci na podlagi rezultatov dosedanjih raziskav menijo, da je zaščitni učinek telesne dejavnosti pri nastanku raka debelega črevesa in dojke prepričljiv. Prav tako so opazni pozitivni učinki telesne dejavnosti tudi pri raku prostate, endometrija in pljuč.^{8–10}

Telesna dejavnost in rak debelega črevesa in danke

O vplivu telesne dejavnosti na nastanek raka debelega črevesa in danke je bilo objavljenih prek 60 epidemioloških študij iz različnih dežel sveta (ZDA, Nova Zelandija, Japonska, Danska, Švedska, Evropa).¹¹ Raziskovalci ocenjujejo, da lahko na podlagi rezultatov številnih epidemioloških študij z gotovostjo trdimo, da telesna dejavnost prepričljivo preprečuje nastanek raka debelega črevesa,^{8–10,12} kar ugotavlja tudi Ameriški Inštitut za raziškave raka v svojem drugem poročilu⁴ in obe pred kratkim narejeni metaanalizi.^{11,13} Po drugi strani pa so rezultati raziskav pri raku danke manj enotni. Čeprav so nekatere epidemiološke raziskave poročale o zaščitnem delovanju telesne dejavnosti na nastanek raka danke,^{14,15} velika večina raziskav (80 %) povezave ni ugotovila.¹⁶ Zato je zaenkrat sprejeto stališče, da med telesno dejavnostjo in nastankom raka danke ni povezave.^{4, 8–10, 12, 13}

Zaščitni učinek telesne dejavnosti na raka debelega črevesa

V preglednih znanstvenih člankih lahko najdemo ocene, da je tveganje za nastanek raka debelega črevesa pri telesno najbolj dejavnih osebah v primerjavi z nedejavnimi v povprečju manjše za 30–40 %¹⁰ ali celo 40–50 %.⁸ Bolj zanesljivi od navedenih ocen so rezultati metaanaliz. Na podlagi 19 kohortnih primerov kontrolnih skupin so v prvi metaanalizi izračunali, da je tveganje manjše za 20–30 %.¹³ Rezultati zadnje metaanalize pa kažejo, da je tveganje za nastanek raka debelega črevesa pri telesno najbolj dejavnih osebah v primerjavi s telesno najmanj dejavnimi v povprečju manjše za 24 %.¹¹ V zadnjo metaanalizo, ki je obsegala vse do junija 2008 objavljene študije (24 raziskav primerov s kontrolami ter 28 kohortnih raziskav), so namreč vključili le tiste raziskave, ki so proučevale povezavo med telesno dejavnostjo in rakom debelega črevesa. Raziskave, ki so proučevale povezavo telesne dejavnosti zgolj z rakom danke ali z rakom debelega črevesa in danke neločeno, v metaanalizo niso bile vključene.¹¹ Čeprav se rezultati metaanalize ločeno za kohortne raziskave in raziskave primerov s kontrolami med seboj nekoliko razlikujejo (na podlagi rezultatov 24 raziskav primerov s kontrolami redna telesna dejavnost zmanjšuje tveganje za nastanek raka debelega črevesa za 31 %, na podlagi rezultatov 28 kohortnih raziskav pa za 17 %), je očitno, da je telesna dejavnost prepričljiv dejavnik, ki zmanjšuje tveganje za nastanek raka debelega črevesa.^{11,13}

Vrsta telesne dejavnosti in spol

Zaščitni učinek na nastanek raka debelega črevesa so ugotovljali za različne vrste telesne dejavnosti, in sicer za rekreativno, transportno (potovanje do službe - hoja, kolesarjenje) kot tudi delovno telesno dejavnost, ki obsega telesno dejavnost na delovnem mestu ali v zvezi z opravili doma (hišna opravila, gospodinjska opravila, naredi si sam opravila).^{4,11,12} Z analizo raziskav so ocenili, da telesna dejavnost, bodisi rekreativna ali delovna, pomembno zmanjšuje tveganje za nastanek raka debelega črevesa.¹² Z metaanalizo 19 kohortnih raziskav so ugotovili, da je telesna dejavnost značilno povezana z zmanjšanjem tveganja za nastanek raka debelega črevesa neodvisno od vrste telesne dejavnosti le pri moških (21–22 %). Pri ženskah so opazili zaščitni vpliv le v primeru rekreacijske telesne dejavnosti (29 %).¹³ Glede vpliva vrste telesne dejavnosti na tveganje za nastanek raka debelega črevesa pri ženskah si tudi pred kratkim objavljene kohortne raziskave niso enotne.^{17–21} Medtem ko v nekaterih kohortnih raziskavah ugotavljajo, da glede telesne dejavnosti med spoloma ni razlik neodvisno od vrste telesne dejavnosti,¹⁶ v drugih poročajo, da pri ženskah telesna dejavnost ne zmanjšuje tveganja,¹⁴ tretji pa poročajo, da tveganje zmanjšuje že hoja.²¹ Razlog za razhajanja pri ugotavljanju zaščitnega učinka vrste telesne dejavnosti na raka debelega črevesa pri ženskah naj bi bil različen način vrednotenja telesne dejavnosti. Z raziskavami so namreč ugotovili, da porabijo ženske za gospodinjska dela od 30 min do 6 ur dnevno, kar lahko skupaj s poklicnim delom predstavlja tudi od 4

do 16 ur telesne dejavnosti dnevno.¹⁴ Z zadnjo metaanalizo 28 kohortnih raziskav in 24 raziskav primerov s kontrolami so ugotovili, da telesna dejavnost zmanjšuje tveganje za nastanek raka debelega črevesa pri moških (24 %) in ženskah (21 %) neodvisno od vrste telesne dejavnosti.¹¹ Vendar pa je v primeru metaanalize kohortnih študij izračunani zaščitni vpliv telesne dejavnosti nekoliko nižji (moški 19 %; ženske 11 %) kot pri metaanalizi raziskav primerov s kontrolami (moški 28 %; ženske 32 %).¹¹

Intenzivnost in trajanje telesne dejavnosti

Ugotavljajo, da zaradi različnih metod ocenjevanja telesne dejavnosti med objavljenimi epidemiološkimi študijami rezultati metaanaliz o intenzivnosti in trajanju telesne dejavnosti zaenkrat niso zanesljivi.^{8, 11} Vseeno pa ocenjujejo, da je zaščitni učinek sorazmerno odvisen od intenzivnosti (nizka, srednja, visoka) in pogostosti telesne dejavnosti. Največji je tako preventivni učinek pri ljudeh, ki so telesno najbolj dejavni, manjši pri ljudeh s srednjo in najmanjši pri ljudeh z nizko telesno dejavnostjo.^{4, 12} Predvsem pa ima preventivni učinek le kontinuirana telesna dejavnost¹² v neposrednem življenjskem obdobju.^{12, 14}

Drugi dejavniki

V zadnjem času proučujejo tudi povezavo med telesno dejavnostjo in anatomskim mestom razvoja raka debelega črevesa (proksimalni ali distalni del debelega črevesa),^{15, 16, 21, 22} razvojem vrste tumorjev (zmanjšano tveganje za karcinom, na razvoj adenomov skoraj ne vpliva) kot tudi drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na rezultate.²³ Čeprav telesna in zlasti trebušna debelost sodita med prepričljive dejavnike tveganja za nastanek raka debelega črevesa in danke,⁴ naj bi telesna dejavnost pomembno zmanjševala tveganje za nastanek raka na debelem črevesu neodvisno od debelosti. Vendar pa ugotavljajo, da je zaščitni učinek telesne dejavnosti pri osebah s čezmerno telesno težo nekoliko manjši kot pri osebah z normalno telesno težo.^{12, 15, 16}

Po drugi strani pa so si raziskave enotne, da je sedeči način življenja (predvsem gledanje televizije) povezan s povečanjem tveganja za raka debelega črevesa neodvisno od časa telesne dejavnosti in telesne teže.^{4, 14}

Vpliv telesne dejavnosti na razvoj raka debelega črevesa in danke pri živalskih modelih

Na živalskih modelih je bilo o vplivu telesne dejavnosti na razvoj raka debelega črevesa in danke zaenkrat izvedenih sorazmerno malo raziskav.²⁴ Raziskave so izvedli na dveh glodalskih modelih raka debelega črevesa. Uporabili so dimetilhidrazin (DMH) ali azoksimetan (AOM) podganji model ter Apc^{Min} miši. V prvem primeru gre za kemično inducirani model, ko živali razvijejo tumorje v debelem črevesu po določenem času po injiciranju karcinogena (DMH/AOM).²⁵ V drugem primeru pa gre za genetski model, ko Apc^{Min} miši v genomu vsebujejo mutacijo, ki povzroči izraža-

nje skrajšanega APC proteina. Skrajšan APC protein je brez vezavnega mesta za -katenin, kar posledično privede do spontanega nastanka številnih adenomov predvsem v tankem in manj v debelem črevesu.²⁶ S prvimi raziskavami na podganjem modelu DMH/AOM so ugotavljali vpliv različne vrste telesne dejavnosti na nastanek intestinalnih tumorjev. S poskusi so pokazali, da različna telesna dejavnost (tek po tekalni stezi, samoutežnem kolesu ali plavanje) vpliva na zmanjšanje pojavnosti tumorjev,²⁷ vendar gledano histološko izrazito le na pojavnost (odstotek živali s tumorji) in številčnost (število tumorjev/žival) adenokarcinomov debelega črevesa, ne pa na pojavnost in številčnost adenomov.²⁸ Opazili so tudi blago povezavo ($p = 0,07$) med povečano dejavnostjo in zmanjšano pojavnostjo tumorjev v levem delu debelega črevesa.²⁷ Z nedavnimi poskusi so ugotovili, da telesna dejavnost vpliva tudi na nastanek in razvoj spremenjenih kript (angl. aberrant crypt focus; ACF), ki so prekursorji tumorjev.²⁹ Dokazali so, da je zaščitni učinek odvisen od stopnje intenzivnosti telesne dejavnosti. Zmerna telesna dejavnost namreč zmanjšuje nastanek ACF, telesna dejavnost z nizko stopnjo intenzivnosti na nastanek ACF nima učinka,³⁰ pretirana in izčrpajoča telesna dejavnost pa število ACF in s tem tveganje in dovzetnost za nastanek raka debelega črevesa celo poveča.³¹

Pri podganjem modelu DMH/AOM so ugotavljali vpliv telesne dejavnosti na nastanek raka debelega črevesa le na samcih, pri Apc^{Min} miših pa so tovrstne poskuse izvajali na obeh spolih.³²⁻³⁴ Za razliko od rezultatov na modelu DMH/AOM so si rezultati raziskav na Apc^{Min} miših nasprotujoči. V prvih dveh študijah so namreč ugotovili, da pri samicah kot tudi pri samcih telesna dejavnost na nastanek adenomov ne vpliva³³ ali pa je ta pri samcih opazen neznačilno ($p = 0,06$).³² Nato so ugotovili, da bi bil zaščitni vpliv telesne dejavnosti na pojavnost kot tudi velikost črevesnih tumorjev pri Apc^{Min} miših lahko odvisen od vrste telesne dejavnosti (tekalna steza /samoutežno kolo), spola³⁴ in prehrane.³⁵ V nedavni raziskavi pa poročajo, da je prišlo v tankem črevesu Apc^{Min} samic do zavrtja tumorigeneze že pri prostovoljni telesni dejavnosti (samoutežno kolo) neodvisno od vrste in količine zaužite krme (standardna dieta in dieta z visoko vsebnostjo maščob).³⁶ Zaradi nasprotujočih si rezultatov pri Apc^{Min} miših nekateri mislijo, da lahko Apc^{Min} miši (zaradi že vsebovane mutacije v genomu) bolj kot k razumevanju vpliva telesne dejavnosti na nastanek sporadičnega raka prispevajo k razumevanju vpliva telesne dejavnosti na nastanek raka debelega črevesa pri genetsko predisponiranih posameznikih.³⁷ Medtem ko drugi raziskovalci iščejo vzroke za omenjena nesoglasja.³²⁻³⁶

Biološki mehanizmi telesne dejavnosti

Zaščitni mehanizmi telesne dejavnosti na boleznih razvitega sveta so v zadnjem času predmet intenzivnih znanstvenih raziskav in razprav. Predpostavljajo, da telesna dejavnost deluje zaščitno na raka debelega črevesa preko različnih mehanizmov, med katerimi najpogosteje omenjajo vpliv telesne dejavnosti na

peristaltiko, raven prostaglandinov (PG), aktivnost inzulina in inzulinu podobnega rastnega dejavnika (IGF)-1, protivnetne dejavnike ter antioksidativni status organizma.^{8,9,38}

Vpliv na čas prehoda črevesne vsebine

Najbolj poznana je razlaga, da telesna dejavnost vpliva na rednost in količino iztrebljanja, s čimer naj bi se skrajšal kontaktni čas črevesne sluznice s črevesno vsebino in karcinogeni, ki se v njej nahajajo, kar naj bi posledično zmanjšalo možnost poškodb sluznice.⁸ Čeprav gre za zelo logično in verjetno razlago, še ni bila znanstveno potrjena. V zadnjem času ugotavljajo, da bi bilo upoštevajoč to domnevo pričakovati, da bi bila enaka učinkovitost dosežena tudi pri prehrani, bogati z vlakninami (tudi vplivajo na rednost in količino iztrebljanja), čemur pa rezultati zadnjih raziskav ne pritrjujejo.¹⁶

Vpliv na raven PG

Domnevajo, da bi lahko telesna dejavnost delovala zaščitno na črevesno sluznico preko inhibicije sinteze PGE₂. Visoke koncentracije PGE₂ namreč pospešujejo proliferacijo celic črevesne sluznice sočasno pa zavirajo apoptozo. Predvidevajo, da naj bi šlo pri telesni dejavnosti za podoben mehanizem kot pri nesteroidnih protivnetnih zdravilih, ki preko encimov ciklooksigenaze (COX) zavirajo sintezo PG in s tem zmanjšujejo tveganje za nastanek raka debelega črevesa in danke. Rezultati živalskih raziskav pritrjujejo, da ima telesna dejavnost protivnetne učinke na mukozo debelega črevesa z DMH tretiranih podgan preko zaviranja izražanja encima COX-2.³⁹ Tudi pri ljudeh so pri zelo dejavnih posameznikih v primerjavi z dejavnimi sovrstniki v sluznici rektuma izmerili pomembno nižje vrednosti PGE₂.⁴⁰ V nasprotju z omenjenimi ugotovitvami pa v pred kratkim objavljeni raziskavi raziskovalci v sluznici kolona niso našli razlik v izmerjenih vrednostih PGE₂ med posamezniki, ki so bili 30-60 min dnevno srednje do zelo intenzivno telesno dejavni, ter posamezniki, ki so bili telesno nedejavni.⁴¹ Za postavitev pravih zaključkov bo potrebno o vplivu telesne dejavnosti na vrednosti PGE₂ počakati na večje število rezultatov raziskav.

Vpliv na aktivnost inzulina in IGF-1

Na povezavo med sladkorno boleznijo tipa 2 ter rakom debelega črevesa in danke so raziskovalci sklepali zaradi prekrivanja geografskih področjih naraščanja incidence raka debelega črevesa in danke ter sladkorne bolezni tipa 2 kot tudi podobnosti glede glavnih dejavnikov tveganja za obe bolezni (sedeči način življenja, povečan kalorični vnos, debelost).⁴² Z metaanalizo kohortnih raziskav so nato potrdili, da imajo sladkorni bolniki tipa 2 kar 30 % večje tveganje nastanka raka debelega črevesa kot pa zdravi sovrstniki, neodvisno od spola.⁴³ Metaanaliza prospektivnih epidemioloških raziskav je potrdila, da so povečane vrednosti inzulina in glukoze v krvi dejavnik tveganja za raka debelega črevesa in danke.⁴⁴ Dolgotrajno povišanje vrednosti inzulina v krvi naj bi preko stimulacije proliferacije

in inhibicije apoptoze vplivalo na razvoj raka v vseh fazah karcinogeneze. Vendar pa lahko na dovzetnost za inzulin in s tem vrednost inzulina v krvi vplivamo z redno telesno dejavnostjo. S telesno dejavnostjo se v celici sprožijo signalne poti, ki povečajo izražanje glukoznega transporterja 4 (GLUT 4). Znano je, da akutna telesna dejavnost izboljša dovzetnost za inzulin v skeletnih mišicah za krajši čas neodvisno od telesne teže, medtem ko kronična telesna dejavnost izboljša dovzetnost celic za inzulin za daljši čas neposredno kot tudi posredno preko vpliva na telesno težo.^{45,46}

O povezavi med vrednostjo IGF-1 v krvi ter rakom debelega črevesa in danke ni enotnih rezultatov.⁴⁵ V nekaterih raziskavah ugotavljajo, da je višja raven IGF-1 kot tudi nižja raven vezalnega proteina-3 za IGF-1 (IGFBP-3) v krvi povezana z večjim tveganjem za nastanek adenomov ali karcinomov. Kar 90 % IGF-1, ki se ga nahaja v krvi, je namreč vezanega z vezalnim proteinom IGFBP-3 v kompleks, ki IGF-1 onemogoča prehod v tkiva in s tem njegovo proliferativno delovanje v celicah.^{46,47} V drugih epidemioloških raziskavah povezave med vrednostjo IGF-1 v krvi ter tveganjem raka niso ugotovili.⁴⁷ Prav tako si epidemiološke raziskave niso enotne o vplivu telesne dejavnosti na raven IGF-1 in IGFBP-3 v krvi. Vse več je rezultatov, ki kažejo, da raven IGF-1 v krvi ni povezana s tveganjem za nastanek raka debelega črevesa oziroma da telesna dejavnost ne vpliva na raven IGF-1 v krvi. Vpliva telesne dejavnosti na raven IGF-1 v krvi namreč niso dokazali v 50 % primerov vseh analiziranih epidemioloških raziskav, v 28 % primerih raziskav so po telesni dejavnosti ugotovili zvišane vrednosti IGF-1 ter v ostalih 22 % primerih znižano raven IGF-1 v krvi.³⁵ Z raziskavami na živalskih modelih povezave med vrednostjo IGF-1 v krvi in tumorji ali telesno dejavnostjo niso našli.³²⁻³⁶

Vpliv na vnetne dejavnike

Vse več raziskav potrjuje, da skeletne mišice pri svojem delu sintetizirajo dejavnike, ki delujejo protivnetno. Med slednjimi omenjajo interlevkin (IL)-6, IL-8 in IL-15, med katerimi je najbolj poznana vloga IL-6.^{46,48,49}

Po telesni dejavnosti (če ne povzroči poškodb mišic) v krvi narastejo vrednosti IL-6 na eksponencialni način (tudi do 100-krat), ki po vadbi spet padejo. Porast IL-6 v krvi je odvisen od intenzivnosti, trajanja telesne dejavnosti kot tudi količine v delo vključenih mišic, v katerih poteka pospešena sinteza IL-6 proteina, ki se nato izloča v kri. Ugotavljajo, da naj bi imel v mišicah nastali IL-6 poleg metabolne tudi protivnetno in imunoregulacijsko vlogo. S poskusi so dokazali, da IL-6 pospešuje nastajanje antagonist receptorja IL-1 (z vezavo na receptor prepreči signalno pot IL-1) in IL-10 ter zavira nastajanje tumor nekrotizirajočega dejavnika alfa (TNF- α), ki vpliva na odpornost na inzulin.⁵⁰ Sladkornim bolnikom tipa 2 so z dajanjem IL-6 v količinah, ki nastajajo pri telesni dejavnosti, znižali raven inzulina v plazmi. Ugotovili so, da IL-6 poveča prenos glukoze v celice⁴⁸ ter poveča lipolizo in oksidacijo maščob.⁵¹ Poročajo, da zmerna telesna dejavnost izboljša delovanje imunskega sistema, medtem ko pretirana in izčrpajoča telesna dejavnost deluje imunosupresivno.⁴⁶ V času telesne dejavnosti koncentracija limfocitov v krvi

naraste, po dolgotrajni in intenzivni telesni dejavnosti pa pade pod vrednosti pred vadbo. Predvidevajo, da je za porast števila cirkulirajočih nevtrofilcev in pade limfocitov v krvi po telesni dejavnosti odgovoren porast kortizola v plazmi, ki ga povzroči IL-6.⁴⁸ Domnevajo, da vpliva telesna dejavnost (IL-6) na akutni porast limfocitov v krvi preko kateholaminov, predvsem adrenalina, na pade limfocitov po vadbi pa preko adrenalina in kortizola.⁴⁸

Vpliv na antioksidantni status organizma

Pri celičnem metabolizmu (mitohondriji, citokrom P450, peroksisomi) kot tudi pri ekscitacijskih dogajanjih (aktivacija vnetic) nastajajo reaktivne kisikove spojine (angl. reactive oxygen species; ROS). Optimalne količine ROS so za preživetje celice nujne, medtem ko so prevelike količine lahko usodne.⁵²⁻⁵⁴ Organizem se pred preveliko količino ROS varuje s celičnim antioksidantnim obrambnim sistemom, ki ga tvorijo encimski in neencimski antioksidanti. Ugotavljajo, da antioksidantni obrambni sistem organizma s starostjo slabi, zato predvidevajo, da se v življenju ROS v organizmu počasi kopičijo in so vpleteni v razvoj starostnih bolezni kamor sodijo tudi rakave bolezni. ROS v prevelikih količinah lahko povzročajo poškodbe DNA, proteinov in lipidov, sprožijo apoptozo ali povzročijo celo nekrozo celice.⁵²⁻⁵⁴ Raziskovalci so dokazali, da redna telesna dejavnost izboljšuje antioksidantni obrambni sistem organizma pri ljudeh in živalih. Organizem je posledično bolj odporen na oksidativni stres, ki ga povzročajo endogeno ali eksogeno nastale ROS. S telesno dejavnostjo se v celici sproži več signalnih poti, med katerimi naj bi bili najpomembnejši jedrni dejavnik (angl. nuclear factor; NF) B in z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK), ki povečajo izražanje antioksidantnih encimov (mangan superoksidna dismutaza - MnSOD, inducibilna sinteza dušikovega oksida - iNOS, gama glutamil cistein sintetaza - GCS) in na ta način preprečujejo škodljivo delovanje ROS.^{55, 56}

Vpliv na spremembe na ravni izražanja genov

S poskusi so dokazali, da zmerna telesna dejavnost vpliva na sestavo mikroflore v slepem črevesu in posledično na tvorbo kratkoveržnih maščobnih kislin (n-butirat, ki ima inhibicijski učinek na razvoj tumorjev)⁵⁷ in ima antiproliferativne učinke na mukoza debelega črevesa DMH tretiranih podgan.³⁹ Po zmerni telesni dejavnosti so našli v polipih Apc^{Min} miši zmanjšano število makrofagov za 35 %, apoptozo za 73 % in izražanje Bax proteina za 43 %.⁵⁸ S pomočjo sodobnih metod molekularne biologije so ugotovili, da je izražanje nekaterih genov v mukozni debelega črevesa pri telesno dejavnih podganah spremenjeno. Najbolj spremenjeno izražanje so ugotovili pri betain homocistein metiltransferazi-2, ki je bil pri telesno dejavnih podganah močno zmanjšan. Predvidevajo, da telesna dejavnost preko zavrtja njegovega izražanja zmanjša metilacijo DNA v mukozni in s tem posledično tudi tveganje za nastanek raka debelega črevesa. V mukozni telesno dejavnih podgan so ugotovili tudi zmanjšano izražanje žilnega endotelnega rastnega

dejavnika (VEGF), angiopoietina-2 in od kalcija neodvisno fosfolipazo A2.⁵⁹

Pri telesno dejavnih ljudeh (12 mesecev v povprečju 250 min /teden) so v sluznici debelega črevesa ugotovili spremenjeno izražanje Bax in proteina Bcl-2⁶⁰ ter zmanjšano proliferacijo kript, vendar le pri moških, medtem ko je bila pri ženskah nespremenjena.⁶¹ Proučevanje zaščitnih mehanizmov delovanja telesne dejavnosti na črevesno sluznico na molekularni in genetski ravni je postalo predmet zanimanja in raziskovanja šele v zadnjem času, saj so pričakovanja in uspeh po identifikaciji mehanizmov oziroma proteinov ali genov, ki preprečujejo ali upočasnjujejo nastanek raka debelega črevesa obetavna.

Zaključki

V strokovni literaturi prevladuje mnenje, da ima preprečevalni učinek na nastanek raka debelega črevesa vsakršna telesna dejavnost (rekreativna in delovna), neodvisno od spola, pri čemer pa sta pomembna dejavnika tako intenzivnost kot trajanje telesne dejavnosti. Vendar pretiravanje glede intenzivnosti telesne dejavnosti ni koristno, saj ima pretirana telesna dejavnost škodljive učinke na organizem. Kljub številnim raziskavam vrsta, intenzivnost ter trajanje telesne dejavnosti, ki bi imela optimalni zaščitni učinek na nastanek raka, še ni definirana. Ugotavljajo pa, da vsaj 30-60 minut dnevne redne telesne dejavnosti zmerne intenzivnosti (3 - 6 MET - kar pomeni živahno hojo, kolesarjenje s hitrostjo do 16 km/h, zmerno hitro prsno plavanje, košenje trave s strojno kosilnico ali čiščenje stanovanja) pomembno zmanjšuje tveganje za nastanek raka. Vsekakor pa je v praksi treba paziti, da intenzivnost, vrsto in trajanje telesne dejavnosti prilagodimo zdravstvenemu stanju in telesni kondiciji posameznika, saj so priporočila namenjena povprečni odrasli populaciji.

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
3. Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 403-11.
4. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
5. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T. Rakave bolezni v Sloveniji. *Zdrav Vest* 2007; 76: 775-80.
6. Johnson IT, Lund EK. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 161-81.
7. Blinc A, Bresjanac M. Telesna dejavnost in zdravje. *Zdrav Vest* 2005; 74: 771-7.
8. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002; 132 Suppl: 3456-64.
9. Kruck J, Aboul-Enein HY. Physical activity in the prevention of cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 11-21.
10. Lee IM. Physical activity and cancer prevention-data from epidemiologic studies. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1823-7.

11. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611–6.
12. Thune I, Furberg AS. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33 Suppl: 530–50.
13. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005; 7: 204–13.
14. Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. Physical activity, sedentary behavior, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 939–53.
15. Larsson SC, Rutegard J, Bergkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2590–7.
16. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2398–407.
17. Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 391–403.
18. Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 199–209.
19. Mai PL, Sullivan-Halley J, Ursin G, Stram DO, Deapen D, Villaluna D, et al. Physical activity and colon cancer risk among women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 517–25.
20. Rosenberg L, Boggs D, Wise LA, Palmer JR, Roltsch MH, Makambi KH, et al. A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1438–42.
21. Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007; 121: 2776–81.
22. Nilsen TI, Romundstad PR, Petersen H, Gunnell D, Vatten LJ. Recreational physical activity and cancer risk in subsites of the colon (the Nord-Trøndelag Health Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 183–8.
23. Slatery ML, Potter JD. Physical activity and colon cancer: confounding or interaction? *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 913–9.
24. Perše M. Poskusi na živalih v Sloveniji v številkah. *Zdrav Vest* 2008; 77: 395–400.
25. Perše M, Cerar A. The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat - experimental colorectal carcinogenesis. *Radiol Oncol* 2005; 39: 61–70.
26. Perše M, Cerar A. Eksperimentalni modeli epitelnih tumorjev debelega črevesa in danke. In: Cerar A, Štabuc B, Luzar B, eds. *Tumorji debelega črevesa in danke. XXXIX memorialni sestanek profesorja Janeza Plečnika*; 2008 Dec 4-5; Ljubljana, Slovenija. Ljubljana: Inštitut za patologijo Medicinske fakultete; 207–20.
27. Andrianopoulos G, Nelson RL, Bombeck CT, Souza G. The influence of physical activity in 1,2 dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis in the rat. *Anticancer Res* 1987; 7: 849–52.
28. Reddy BS, Sugie S, Lowenfels A. Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res* 1988; 48: 7079–81.
29. Fuku N, Ochiai M, Terada S, Fujimoto E, Nakagama H, Tabata I. Effect of running training on DMH-induced aberrant crypt foci in rat colon. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 70–4.
30. Lunz W, Peluzio MC, Dias CM, Moreira AP, Natali AJ. Long-term aerobic swimming training by rats reduces the number of aberrant crypt foci in 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 1000–4.
31. Demarzo MM, Garcia SB. Exhaustive physical exercise increases the number of colonic preneoplastic lesions in untrained rats treated with a chemical carcinogen. *Cancer Lett* 2004; 216: 31–4.
32. Colbert LH, Davis JM, Essig DA, Ghaffar A, Mayer EP. Exercise and tumor development in a mouse predisposed to multiple intestinal adenomas. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1704–8.
33. Colbert LH, Mai V, Perkins SN, Berrigan D, Lavigne JA, Wimbrow HH et al. Exercise and intestinal polyp development in APCMin mice. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1662–9.
34. Mehl KA, Davis JM, Clements JM, Berger FG, Pena MM, Carson JA. Decreased intestinal polyp multiplicity is related to exercise mode and gender in ApcMin/+ mice. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2219–25.
35. Colbert LH, Mai V, Tooze JA, Perkins SN, Berrigan D, Hursting SD. Negative energy balance induced by voluntary wheel running inhibits polyp development in APCMin mice. *Carcinogenesis* 2006; 27: 2103–7.
36. Ju J, Nolan B, Cheh M, Bose M, Lin Y, Wagner GC, et al. Voluntary exercise inhibits intestinal tumorigenesis in Apc(Min/+) mice and azoxymethane/dextran sulfate sodium-treated mice. *BMC Cancer* 2008; 8: 316.
37. Hoffman-Goetz L. Physical activity and cancer prevention: animal-tumor models. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1828–33.
38. Isomura K, Kono S, Moore MA, Toyomura K, Nagano J, Mizoue T, et al. Physical activity and colorectal cancer: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Cancer Sci* 2006; 97: 1099–104.
39. Demarzo MM, Martins LV, Fernandes CR, Herrero FA, Perez SE, Turatti A, et al. Exercise reduces inflammation and cell proliferation in rat colon carcinogenesis. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 618–21.
40. Martinez ME, Heddens D, Earnest DL, Bogert CL, Roe D, Einspahr J, et al. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 950–3.
41. Abrahamson PE, King IB, Ulrich CM, Rudolph RE, Irwin ML, Yasui Y, et al. No effect of exercise on colon mucosal prostaglandin concentrations: a 12-month randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2351–6.
42. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131 Suppl: 3109–20.
43. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679–87.
44. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 63–70.
45. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 91–106.
46. Campbell KL, McTiernan A. Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *J Nutr* 2007; 137 Suppl: 161–9.
47. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972–80.
48. Nielsen S, Pedersen BK. Skeletal muscle as an immunogenic organ. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 346–51.
49. Valdes-Ramos R, Iteiz-Arciniega AD. Nutrition and immunity in cancer. *Br J Nutr* 2007; 98 Suppl 1: 127–32.
50. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154–62.
51. Mathur N, Pedersen BK. Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm* 2008 doc: 10.1155/2008/109502.
52. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1–40.
53. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007; 121: 2381–6.
54. Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De CJ, Espinosa E, Redondo A, et al. Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 707–19.
55. Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Role of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 930–5.
56. Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2007; 103: 388–95.

57. Matsumoto M, Inoue R, Tsukahara T, Ushida K, Chiji H, Matsubara N et al. Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 572-6.
58. Baltgalvis KA, Berger FG, Pena MM, Davis JM, Carson JA. Effect of exercise on biological pathways in ApcMin/+ mouse intestinal polyps. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1137-43.
59. Buehlmeier K, Doering F, Daniel H, Kindermann B, Schulz T, Michna H. Alteration of gene expression in rat colon mucosa after exercise. *Ann Anat* 2008; 190: 71-80.
60. Campbell KL, McTiernan A, Li SS, Sorensen BE, Yasui Y, Lampe JW, et al. Effect of a 12-month exercise intervention on the apoptotic regulating proteins Bax and Bcl-2 in colon crypts: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1767-74.
61. McTiernan A, Yasui Y, Sorensen B, Irwin ML, Morgan A, Rudolph RE, et al. Effect of a 12-month exercise intervention on patterns of cellular proliferation in colonic crypts: a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1588-97.

Prispelo 2009-05-14, sprejeto 2009-07-17