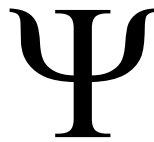


DET PSYKOLOGISKE FAKULTET



Fysisk aktivitet og kronisk sykdom

HOVEDOPPGAVE

profesjonsstudiet i psykologi

Erlend Ronold

Vår 2015

Veileder

Robert Murison

Abstract

The rising burden of chronic diseases is a major problem for the global population. Many of these diseases are driven and influenced by factors such as chronic inflammation and chronic stress. These factors are influenced by lifestyle behaviors such as physical inactivity and western eating habits. The paper has explored how different factors contribute to the rising burden of chronic disease. I will discuss how it is largely influenced by lifestyle mismatches between modern lifestyle and ancestral adaptations to when humans were hunter-gatherers. The purpose of this paper is to discuss how increasing physical activity and modifying eating habits can prevent the increasing rise in chronic disease and influence optimal body and brain function.

Keywords: Physical activity, physical inactivity, chronic illness, stress, obesity, chronic inflammation, microbiota, hunters and gatherers

Sammendrag

En økende mengde mennesker globalt utvikler kroniske lidelser. Flere av disse lidelsene er drevet og influert av faktorer som kronisk inflammasjon og kronisk stress. Disse faktorene er influert av moderne livsstilsfaktorer som fysisk inaktivitet og vestlige kostholdsvaner. Oppgaven har utforsket hvordan forskjellige faktorer kontribuerer til den økende sykdomsbyrden. Jeg vil diskutere om sykdomsbyrden er influert av livsstils mismatch mellom moderne livsstilselementer og forhistoriske tilpasninger fra når mennesker var jegere og sankere. Formålet med denne oppgaven er å diskutere hvordan modifikasjon av kosthold og økning i fysisk aktivitet kan forebygge og stoppe den globale utvikling av kroniske lidelser. Jeg vil også vise hvordan fysisk aktivitet og trening kan bidra til optimal kropp- og hjernefunksjon.

Nøkkelord: Fysisk aktivitet, fysisk inaktivitet, kroniske lidelser, stress, fedme, kronisk inflammasjon, microbiota, mismatch, jegere og sankere

Innholdsfortegnelse

Introduksjon	8
Inaktivitet.....	8
Homo Sedentarius.....	9
Patofysiologiske fellesfaktorer.....	10
Hjernen og aktivitet.....	11
Mismatch.....	11
Problemstilling	12
Økning i kroniske sykdommer	13
Den globale sykdomsbyrden.....	13
Mentale lidelser.....	14
Sykdomsdistribusjonen.....	16
Kororbiditet.....	17
Risikofaktorer for sykdom.....	19
Fedme.....	19
Sykdom og kronisk stress.....	20
Inflammasjon	21
Kronisk og Akutt Inflammasjon.....	21
Kronisk Inflammasjon, risikofaktorer og sykdom.....	23
Kronisk inflammasjon og hjernefunksjon.....	25
Depresjon og inflammasjon.....	25
Redusering av kronisk inflammasjon.....	26
Mismatch.....	29
Stress	30
Kronisk Stress og Helse.....	30
Kronisk stress og hjernen.....	31
Stress og sykdom.....	32
Depresjon og stress.	34
Stress og individuell variasjon.....	37
Stress øker risikoatferd.....	38
Microbiota	38
Bakterier og Helse.....	38

Microbiota og variasjon.....	39
Microbiota påvirker hjernen.....	40
Keisersnitt og antibiotika.....	42
Evolusjonær mismatch?.....	42
Kalorirestriksjon og probiotika.	44
Fysisk aktivitet og Mikrobiota.	45
Mikrobiota, inflammasjon og depresjon.....	46
Fysisk inaktivitet.....	48
Stillesittende Atferd.....	48
Sitting og moderne miljø.....	49
Barndom og ungdom.....	51
Eldre.....	51
Mental helse.....	52
Hvilke effekter har inaktivitet på kroppen?.....	53
Kulturelle livsstilsendringer.....	54
Tilpasset for aktivitet.....	56
Evolusjon.....	57
Fysisk aktivitet.....	60
Trening og Helse.....	60
Hva er fysisk trening?.....	60
Fysisk aktivitet reduserer mortalitet og morbiditet.....	61
Fysisk aktivitet hos eldre.....	62
Fysisk aktivitet hos barn og ungdom.....	64
Fysisk aktivitet og mentale lidelser.....	66
Fysisk aktivitet og graviditet.....	67
Fysisk aktivitet og kreft.....	67
Trening og fysisk inaktivitet.....	68
Hjerneplastisitet.....	68
Nevrogenese.....	69
Miljøberikelse og nevroplastisitet.....	69
Stress og nevrogenese.....	70
Mønsterseparering og nevrogenese.....	71

Nevrogenese og løping.....	72
Vekstfaktorer og trening.....	73
Nerve-vekst faktorer.....	73
Fysisk aktivitet og BDNF.....	74
BDNF, sykdom, og inflammasjon.....	76
Fysisk aktivitet og risiko-gener.....	76
Fysisk aktivitet, depresjon, og monoaminer.....	76
Fysisk aktivitet og volumendringer.....	77
Diskusjon.....	78
Hvorfor er det slik?	79
Hvorfor blir vi syke?.....	79
Metainflammasjon.....	79
Hvor kommer inflammasjonen fra?.....	80
Stress og inflammasjon.....	81
Fysisk aktivitet bør økes.....	83
Tilpasset for bevegelse.....	83
Medisinbruk.....	84
Implikasjoner for psykologi og medisin.....	88
Konklusjon.....	89
Referanser.....	90

Fysisk aktivitet er en essensiell faktor for optimal funksjon av menneskekroppen og hjernen. Forskning viser at fysisk aktivitet øker nevroplastisitet (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015), gjør kroppen mer tilpasningsdyktig (McArdle, Katch, & Katch, 2010), bygger resiliens mot stress (Sothmann, 2006), styrker immunforsvaret direkte og indirekte (Dhabhar, 2014; Woods & Pence, 2015), virker forebyggende mot inflammasjon (Cotman, Berchtold, & Christie, 2007; Lancaster & Febbraio, 2014) og er med på å vedlikeholde en rekke fysiologiske og homeostatiske funksjoner i menneskekroppen (Warburton, Nicol, & Bredin, 2006). Forskning viser også at de mest aktive menneskene i alle aldersgrupper er de som gjennomsnittlig skårer best på en rekke psykososiale og kognitive variabler (Erickson, Hillman, & Kramer, 2015; Etnier, Shih, & Piepmeier, 2015).

Inaktivitet. Problemet i dagens samfunn er at mange mennesker beveger seg for lite (Levine, 2014; Trost, Blair, & Khan, 2013). Fysisk inaktivitet har i de siste tiårene blitt en av verdens store helsetrusler (Lim et al., 2013). Dette har ført til at enkelte forskningsinstitusjoner og helseorganisasjoner har slått alarm (Kohl et al., 2012). Dette kan illustreres i antall mennesker som dør og blir syke av høyst preventive tilstander som diabetes type 2 og kardiovaskulære lidelser (Lee et al., 2012). Disse kroniske lidelsene er ofte assosiert med en rekke faktorer som høyt blodtrykk, fedme og kronisk inflammasjon (Egger & Dixon, 2014; Lim et al., 2013). En fysisk inaktiv kropp bidrar til de fleste av disse tilstandene.

Fysisk inaktivitet påvirker også mennesker psykofysiologisk. Mennesker som sitter mye, har høyere sannsynlighet for å utvikle psykiatriske lidelser som depresjon og andre kroniske lidelser enn de som er aktive (Lim et al., 2013; Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015; Richardson et al., 2014). Denne interaksjonen mellom livsstil, fysiologi og psykologi rammer spesielt personer med psykiatriske lidelser. Nylig epidemiologisk forskning viser at mennesker med psykiatriske lidelser dør langt tidligere enn normalbefolkningen. De dør ikke av de psykiatriske lidelsene i seg selv, men av samme type sykdommer som resten av

befolkningen (Druss & Walker, 2011; Walker, McGee, & Druss, 2015).

Homo sedentarius. Noen forskere har kalt dagens moderne mennesker for homo sedentarius på grunn av menneskers økende tendens til å sitte i hverdagslivet (Levine, 2014). Det er mange grunner til hvorfor sitting kan være ugunstig for helsen over lengre tid. Når et menneske sitter over lengre tid blir en rekke fysiologiske funksjoner nedregulert (Levine, 2014). Kroppen blir heller ikke utsatt for vektbærende og energikrevende aktiviteter og vil derfor mangle eller få utilstrekkelig stimuli som styrker kroppens fysiologi og celler. Dette gjør kroppen mindre tilpasningsdyktig og mer utsatt for skade over tid. Fra forskning kan man derfor hevde at fysisk aktivitet og trening kan være en perfekt form for positiv og adaptiv stress, som kalles eustress. Fysisk aktivitet modifierer og forbedrer en rekke fysiologiske systemer. Nyere forskning viser at mange av de gunstige virkningene til trening kan virke gjennom faktorer som eksempelvis epigenetisk regulering (Sanchis-Gomar et al., 2012).

Når man ikke bruker kroppen til energikrevende aktivitet, vil det man spiser ha større sannsynlighet til å lagres som fett. Dette kan øke risiko for fedme og overvekt (McCrary-Spitzer & Levine, 2012).

Lagring av fett er en viktig mekanisme for mange organismer. Det er en tilpasning som eksempelvis har bidratt til overlevelse i tider da man ikke har hatt nok mat. Vi mennesker er naturlig tilbøyelige til å søke etter mat som har høyt innhold av kalorier. Vi må dekke kalorikravet til en energikrevende kropp og hjerne (Leonard, Snodgrass, & Robertson, 2010). Denne tilpasningen gir mennesker og dyr risiko for å utvikle overvekt når mat er konstant tilgjengelig. I de siste tiårene har man sett en stor økning i fedme og overvekt. Fedme og overvekt øker risiko for en rekke kroniske lidelser og problemer (Diamond, 2012).

Fedme øker spesielt risiko for det man kaller metabolske syndrom. Metabolske syndrom er en ansamling av en rekke kroppslige tilstander som høyt blodtrykk, fedme, høy

plasma glukose, lave HDL nivåer og økt serum kolesterol (Yaffe et al., 2004). Overvekt og fedme er også assosiert med kronisk inflammasjon. Kronisk inflammasjon er en risikofaktor som er involvert i patofysiologien til en mengde lidelser som eksempelvis diabetes type 2 og depresjon (Koponen, Jokelainen, Keinanen-Kiukaanniemi, Kumpusalo, & Vanhala, 2008).

Patofysiologiske fellesfaktorer. Kronisk inflammasjon er ifølge en økende mengde forskning en sentral del i patofysiologien til en rekke lidelser og tilstander som depresjon, fedme, diabetes, tarmlidelser og kreft (Egger & Dixon, 2014). Inflammasjon er mediert av immunsystemet og kan påvirkes av faktorer som stress, ernæring, søvn og fysisk aktivitet.

I praksis har mange av disse faktorene sterke interaksjonseffekter. Mange mennesker vil for eksempel spise usunt og slite med søvn i perioder hvor man opplever mye stress. Totalt sett vil derfor mange av disse faktorene bidra til inflammasjon og assosierte symptomer som eksempelvis økt tretthet, anhedoni og lite motivasjon. Forskning viser at inflammasjon og symptomer som disse kan være prediktive for å utvikle flere lidelser som depresjon (Slavich & Irwin, 2014). Derfor vil det være svært gunstig å forske på metoder som kan redusere kronisk inflammasjon.

Forholdet mellom sykdom, immunsystemet og inflammasjon blir ytterligere komplisert av at vi har en rekke bakterier inni og utenpå kroppen som spiller essensielle roller for menneskelig helse. Spesielt viktige er tarm- og magebakterier som blir kalt microbiota.

Disse bakteriene har mange roller (Cryan & Dinan, 2015). De er viktige for en rekke funksjoner som metabolismen, og beskytter oss mot invaderende patogener fra miljøet. På flere steder i tarmsystemet skaper en rekke bakteriearter barrierer som beskytter oss mot farlige bakterier og patogener. Forskning viser at disse har essensielle roller for menneskelig helse og kan påvirke og ha interaksjonseffekter med immunsystemet, kroppen og hjernen på en rekke måter (Round & Mazmanian, 2009). Disse organismene kan influere og bli influert

av livsstilsfaktorer som kosthold og fedme, som via ulike måter kan påvirke kroppen til å utvikle kronisk inflammasjon (Gondalia & Scholey, 2015). Derfor har de i de siste årene blitt implisert i forståelsen av patofysiologien til en rekke sykdommer.

Hjernen og aktivitet. Forskning fra de siste tiårene har vist at fysisk aktivitet har en rekke direkte og indirekte effekter på hjernen. Fysisk aktivitet er en av de sterkeste stimuli til nevroplastiske endringer (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015). Disse endringene er mediert av nerve-vekst faktorer som brain derived neurotrophic factor (BDNF), og produksjon av nye nevrone i hippocampus (Voss, Carr, Clark, & Weng, 2014). Dette fører til økt celledifferensiering, styrking av nevron nettverk, økt læringskapasitet og en volumendrende effekt i en rekke hjerneområder som hippocampus.

Mange komplekse prosesser influerer disse effektene. Livsstilsrelaterte faktorer som kronisk inflammasjon og kronisk stress har vist seg å kunne påvirke disse nevroplastiske prosessene negativt. Regelmessig fysisk aktivitet påvirker nevroplastisitet positivt (Evans et al., 2014; Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

Mismatch. Mange forskere mener at menneskekroppens fysiologi og genom er tilpasset for en livsstil som er vidt forskjellig fra den moderne livsstil som de fleste mennesker lever av i dag. (Eaton, Konner, & Shostak, 1988).

Mennesker levde i lang tid som jegere og sankere. Antallet mennesker og grupper med denne livsstilen har minsket betraktelig siden utvikling av agrikultur. Dette innebærer drastiske forandringer for faktorer som kosthold og fysisk aktivitet (Diamond, 2012).

Som jegere og sankere forholdt vi oss også til langt færre mennesker, hadde trolig tettere sosiale bånd og hadde mindre risiko for å oppleve ensomhet enn dagens mennesker (Diamond, 2012). Vi spiste byttedyr som hadde mindre fett enn det moderne dyr har i dag. Vi spiste en variert mengde ukultiverte grønnsaker, planter og bær. Vi drakk ikke (eller nesten aldri) alkohol. Salt var sjeldent og inntaket var lavere enn det vi konsumerer i dag. Vi hadde

ikke luftforurensing fylt med tobakk og kjemikalier og vi bevegede oss langt mer enn det vi gjør i mange moderne samfunn (Eaton, Konner, & Shostak, 1988).

Det finnes derfor flere uoverenstemmelser og evolusjonære "mismatch" mellom fortidens og nåtidens miljø. Dette er forskjeller som kan ha negative konsekvenser for menneskets fysiologiske og psykologiske helse (Méthot, 2015). Ny forskning viser funn som kan tyde på at vi blir syke og dør av lidelser som hovedsakelig kan forklares av denne mismatchen. Vi har en kropp og et genom som trolig ikke klarer å følge raskt nok etter den store kulturelle utvikling som vi har sett gjennom de siste årene (Eaton et al., 2002).

Dette kan illustreres ved å se nærmere på fellesfaktorer til mange ikke-smittebærende lidelser vi har i verden idag. Kroniske somatiske og psykologiske lidelser har ofte fellesfaktorer som involverer inflammasjon og stress. Inflammasjon er en komplisert prosess som er influert av mange variabler. Forskning viser at en økning av fysisk aktivitet forebygger og kan være en gunstig behandlingsmetode for en rekke lidelser som er influert av kronisk inflammasjon og kronisk stress. Vi skal se nærmere på hvordan denne forskningen kan bidra til kunnskap om psykologisk og fysiologisk helse. Denne kunnskapen vil også kunne være med på å forebygge utvikling av kroniske lidelser.

Problemstilling

Epidemiologisk forskning viser at mange av verdens land har store utfordringer i forhold til økningen av ikke-smittebærende sykdommer. Kroniske lidelser og tilstander som fedme, kreft, diabetes type 2 og depresjon øker i mange populasjoner (Lim et al., 2013). Dette påfører samfunn sosiale og økonomiske kostnader som forventes å øke i årene fremover. Spesielt antall mennesker med depresjon stiger kraftig, og er en av de største grunner til uførhet i verden (Wittchen et al., 2011; Whiteford et al., 2013).

I denne oppgaven vil jeg fokusere på noen av de hypotetiske grunnene til den stigende sykdomsbyrden i verden i dag. Et spesielt fokus vil bli rettet mot kronisk

inflammasjon, kronisk stress og fysisk inaktivitet. Jeg vil undersøke hvordan disse faktorene interagerer og blir påvirket av faktorer som mikrobiota og fysisk aktivitet. Mange risikofaktorer for disse lidelsene kan reduseres ved å øke fysisk aktivitet og endring i kostholdet. Oppgaven vil også rette søkelys mot menneskets fortid som jegere og sankere, og undersøke nærmere hvilke elementer vi kan lære av vår fortid. Jeg vil også rette søkelys mot grunner til at forskjellen mellom denne livsstilen og dagens moderne vestlige livsstil kan forklare økningen i kroniske lidelser. Jeg vil også se på om verdens sykdomsbyrde kan reduseres med en økning av fysisk aktivitet.

Økning i Kroniske Sykdommer

En kronisk sykdom er en langvarig lidelse som oftest ikke går over av seg selv. Sykdommen kan variere i intensitet og grad, og er influert av flere faktorer. Man finner kroniske sykdommer i alle land og kulturer. Disse lidelsene utvikler seg som oftest hos eldre mennesker, men også hos den yngre populasjonen. Eksempler på kroniske sykdommer er kreft, astma, leddbetennelse, diabetes, schizofreni og Hepatitt C.

Den Globale Sykdomsbyrden.

I en svært omfattende undersøkelse om den globale sykdomsbyrden i 2010 (Lim et al., 2013), fant man en gjennomsnittlig global økning i forventet levealder hos kvinner og menn siden 1990. Undersøkelsen viste at vi har en økende kontroll på infeksjonssykdommer som malaria og HIV. Barsedødeligheten har også blitt redusert gjennom de siste tiårene for de under 5. Selv om undersøkelsen fant stor variasjon mellom land, viste resultatene at de fleste mennesker i verden dør når de er over 70.

Til tross for økende kontroll på infeksjonslidelser, og økende levealder globalt, lider stadig flere mennesker som følge av kroniske lidelser som hjertelidelser, diabetes type 2 og infarkt. Hele 1.3 millioner døde av diabetes i 2010, mens 8 millioner mennesker døde av kreft, som er en tredjedel mer enn i 1990. I studien fant forskerne også en generell økning i

dødsfall og sykdommer hos unge voksne. Risikofaktorer for mortalitet var faktorer som høyt-blodtrykk, røyking, fysisk inaktivitet og ernæring. Dette er funn som synliggjør at mange dødsfall kunne vært forebygget ved livsstilsendringer.

Et alvorlig trekk ved denne økende sykdomsbyrden er at svært mange mennesker lever med uførhet og funksjonshemning på grunn av kroniske lidelser som eksempelvis mentale lidelser, diabetes og muskelskjelett plager. Fremtidsestimatene i undersøkelsen viste også at det vil bli en gjennomsnittlig økning i antall år med uførhet. Dette vil si at flere mennesker enn i dag vil kunne forvente å leve lengre med sykdom og lidelser. Dette vil kunne føre til tap av økonomiske og sosiale ressurser, og til et betydelig trykk for fremtidens helsepersonell som leger og psykologer.

Mentale Lidelser. I enkelte omfattende undersøkelser ser man at mentale lidelser er en økende byrde. Mentale lidelser står for en stor andel av uførhet og sosiale og økonomiske kostnader i flere land (Colton & Manderscheid, 2006; Whiteford et al., 2013). Mange land sliter med en høy økning av mennesker med mentale lidelser (Lawrence, 2014; WHO, 2014).

I en nylig metaanalyse av epidemiologiske studier (Walker, McGee, & Druss, 2015) fant forskerne at mennesker med mentale sykdommer har over 2.22 ganger høyere mortalitetsrate (dødsfall) enn den generelle befolkningen. Dette vil si en median-reduksjon på 10.1 år. Ifølge undersøkelsen dør 8 millioner mennesker i året, som følge av mentale lidelser.

Et viktig moment i dette sykdomsbildet er at mennesker med mentale lidelser ikke dør av lidelsene i seg selv. De dør av det samme som den generelle befolkningen, bare langt tidligere. Eksempelvis av sykdommer som diabetes, kreft og hjertelidelser (Colton & Manderscheid, 2006; Druss & Walker, 2011; Whiteford et al., 2013).

Undersøkelsen viste at vi har et økende mortalitets-gap mellom den generelle befolkningen og mennesker med psykiatriske lidelser. Dette er urovekkende siden den

forventede økningen i livslengde hos den generelle befolkningen ikke ser ut til å gjelde for mennesker med mentale lidelser som depresjon og schizofreni. Lignende studier viser samme type tall. Mennesker med schizofreni dør eksempelvis tidligere enn før (Saha, Chant, & McGrath, 2007).

Mennesker med mentale lidelser har ifølge forskning en større tendens enn normalbefolkningen til å røyke, ha dårlig kosthold og være fysisk inaktive. Disse faktorene øker derfor risiko for komorbiditet (samtidige sykdommer) med andre kroniske lidelser og tidlig død (Goodell, Druss, Walker, & MAT, 2011; Laursen, Nordentoft, & Mortensen, 2014). Dette er funn som illustrerer hvor viktig det kan være å adressere livsstilsfaktorer som inaktivitet og kosthold i behandlingen av mennesker med mentale og kroniske lidelser.

Hvor mange mennesker sliter med mentale lidelser? Undersøkelsen på den globale sykdomsbyrden i 2010 (Lim et al., 2013) viste at over 10 % av verdens befolkning har en eller flere mentale lidelser (700 millioner). Disse står for 7,4 prosent av den totale mengde av uførhet, som både er mer enn uføre som følge av kreft og kardiovaskulære lidelser til sammen (Whiteford et al., 2013). Mentale lidelser er også estimert til å øke betraktelig i årene fremover (Patel & Saxena, 2014). I en annen svært omfattende epidemiologisk studie fant forskere (Wittchen et al., 2011) at 38,2 % prosent av alle mennesker i EU-land lider av en mental lidelse for hvert år. Dette vil derfor si omtrent 165 millioner mennesker. Denne EU undersøkelsen inkluderte ikke neurologiske lidelser.

Tidligere epidemiologiske undersøkelser har vist at rundt en tredjedel av befolkningen har en mental lidelse for hvert år (Kessler & Ustun, 2008). Andre tidligere studier har også gitt høye men konservative estimater. En undersøkelse viste eksempelvis at 27 % av befolkningen i alderen 18 til 65 år hadde en mental lidelse for hvert år (Olesen & Leonardi, 2003; Berr, Wancata, & Ritchie, 2005; von Campenhausen et al., 2005; Wittchen & Jacobi, 2005). I undersøkelsen til Wittchen og Jacobi (2005) fikk kun 26 % profesjonell

oppfølging. Mange av disse fikk kun oppfølging av primærhelsetjenesten. Mange med alvorlige psykiske lidelser sto også åresvis i behandlingsskø.

En alvorlig side ved dette antallet, er at de fleste mennesker med mentale lidelser hadde deres første episode i ungdoms og barnealderen, og hadde en svært høy sannsynlighet for å ha flere lidelser senere, og økende psykososiale problemer. Disse funnene er noe man også har sett i longitudinelle studier (Graaf, Ten Have, van Gool, & van Dorsselaer, 2011; Kessler et al., 2011; Beesdo et al., 2009; Beesdo, Pine, Lieb, & Wittchen, 2010)

Enkelte forskere mener at mange av disse sykdommene blir underrapportert i epidemiologiske undersøkelser, enten i kontekst av kulturforståelse for mentale lidelser, komorbiditet med somatiske lidelser, stigma, eller av andre årsaker. Dette vil kunne gi sterke begrensninger i forhold til samling av data (Das & Samarasekera, 2012).

I flere ikke-europeiske og amerikanske kulturer er det for eksempel mer vanlig å tilskrive somatiske manifestasjoner til somatisk sykdom, enn til mentale lidelser (Chang et al., 2008). Noen utviklingsland bruker bare 2 % av helsebudsjettene de har til mental helse. Dette vil ha følger for diagnostisering, datainnsamling, behandling og sykdomstrykk (Whiteford et al., 2013).

Hva er de globale kostnadene til mentale lidelser? Kostnadene i 2010 var estimert til 2,5 trillioner dollar, mens i 2030 er de estimert til å være 6 trillioner dollar (Bloom et al., 2012). Dette tyder på at de økonomiske virkningene av enkelte mentale lidelser er enorme.

Sykdomsdistribusjonen. Historien viser oss at global distribusjon av sykdommer har forandret seg over årene (Wolfe, Dunavan, & Diamond, 2007). På det tidlige 1900-tall døde flest mennesker av infeksjonssykdommer som meslinger og tuberkulose (Grob, 1983). På denne tiden døde man av risikofaktorer som dårlig hygiene, infisert mat og smitte fra andre infiserte mennesker. Legene manglet kunnskap og hadde lite effektive behandlinger for flere av disse lidelsene. En rekke faktorer medførte at langt flere mennesker døde av

infeksjoner enn det de gjør nå. Med årene oppdaget forskere mikroorganismer som bakteriene. Forståelse for smittelære ble også bedret. Med årene fikk man ny kunnskap og utviklet etter hvert effektive behandlingsmidler som antibiotika og vaksiner. Vi utviklet og bedret en rekke variabler som er karakteristiske for den moderne kultur. Deriblant kloakksystem, tilgang til rent vann, mer effektive metoder for å høste og produsere mat, og en forbedring i hygiene (Pittet et al., 2000). Som følge av økt globalisering gjennom faktorer som bedre økonomi, industrialisering og effektiv medisin har verden vært i stand til å heve helsen og den forventede levealderen til mange mennesker. Ennå finnes det fattige og lite utviklede land som ikke har opplevd denne utviklingen (Beaglehole & Yach, 2003).

Vi har klart å forhindre en rekke dødsfall fra smittebærende sykdommer, men vi står ovenfor en global krise i økende mengder ikke-smittende kroniske lidelser. Dette er en økning som både belaster menneskers helse og lands helsebudsjetter særlig på grunn av at en stadig større del av befolkningen blir eldre og sykere (Daar et al., 2007).

Komorbiditet. Et stort problem assosiert med lidelsesbyrden for ikke smittebærende sykdommer er risiko for komorbiditet. Har man en sykdom, har man også høyere sannsynlighet for å utvikle en annen. Høy BMI («Body Mass Index»), som er en formel som gir indikator på om man på hvor overvektig/normal/undervektig, er for eksempel både påvirket av fysisk inaktivitet og ernæring. Er man lite aktiv og overvektig, så vil faktorene også øke risiko for høyt blodtrykk, hjertelidelser og blant annet diabetes type 2 (Lim et al., 2013).

Dette indikerer at mange risikofaktorer for å utvikle sykdommer har interaksjons-effekter, som kan bidra til å øke risiko for en rekke samtidige sykdommer.

Et eksempel er diabetes type 2 som øker risiko for å utvikle lidelser som depresjon med 50 % (Ducat, Philipson, & Anderson, 2014). Har man depresjon vil også man også ha større sannsynlighet for å utvikle kardiovaskulære problemer, samtidig som en allerede

eksisterende kardiovaskulær lidelse vil øke risiko for depresjon og hjerteproblemer. Denne komplekse og farlige relasjonen mellom ulike lidelser gjør at mange står i fare for å ha en rekke sykdommer samtidig. Dette vil også øke risiko for at mange mennesker bruker flere år av sine liv på sykdom, uføre, og tidlig død (Barth, Schumacher, & Herrmann-Lingen, 2004; Musselman, Evans, & Nemeroff, 1998).

Et annet problem er også at mange lidelser forblir udiagnostisert og ubehandlet. Dette kan forekomme ved at enkelte sykdommer har tilnærmet like symptomprofiler, sideeffekter ved medikamentbruk, eller fordi sykdommen ikke blir oppdaget. Dette kan eksempelvis være et problem hvis man lider av en alvorlig kronisk lidelse samtidig med en depresjon. Hvordan skal man behandle begge lidelsene, og hva skal behandles først?

Noen mennesker søker ikke hjelp for plagene sine (Lim et al., 2013). Dette kan ha flere grunner, som eksempelvis ved at man ikke har råd til helsetjenester, har forskjellig kulturforståelse av enkelte lidelser, eller at man ikke har tilgang til hjelp. I mange land har man også svært lav økonomisk kapasitet og har derfor lave budsjetter til eksempelvis psykiatriske lidelser.

Disse problemene kan eksemplifiseres ved å vise til forskning på etniske minoriteter. Etniske minoriteter viser i mange undersøkelser større sannsynlighet for å søke primærhjelp mer enn spesialisthjelp (Cooper-Patrick et al., 1999). Minoriteter som har komorbide tilstander for både fysiske og mentale lidelser vil også ha sannsynlighet for å få feilslått diagnose, ved at helsetjenesten eksempelvis overser en mental lidelse på grunn av like symptom-profiler (Williams et al., 1999). Dette kan forekomme på grunn av høyt behandlingstrykk for medisinsk personell, stigma, eller at det finnes annerledes kulturforståelse for mentale lidelser enn vi har i vesten. Mange primærtjenester vil også rette større fokus mot somatiske lidelser enn psykiatriske (Borowsky et al., 2000; Rost et al., 2000).

Mennesker med komorbide tilstander vil også ha stor risiko for å ha en rekke ugunstige interaksjoner i forhold til medisinske bi-effekter. Denne komorbiditeten vil også være funksjons-hemmende og gi større sannsynlighet for uføre (Druss et al., 2000

Risikofaktorer for sykdom. Det finnes svært mange faktorer som påvirker menneskers helse og risiko for kronisk sykdom. To av de største risikofaktorene er fysisk inaktivitet og kosthold (Chodzko-Zajko, 2014; Trost, Blair, & Khan, 2014; Lim et al., 2013). Andre viktige risikofaktorer er høyt blodtrykk, røyking, fedme, overvekt og alkoholkonsum (Lim et al., 2013).

I forhold til kosthold og ernæring finnes det en rekke variabler som kan påvirke risiko for sykdom og lidelser. Undersøkelsen av den globale sykdomsbyrden (Lim et al., 2013) fant høyere mortalitet og risiko for sykdom for de med lavt inntak av frukt, grønnsaker, helkorn, nøtter, frø og fisk. Forskning har vist at et kosthold som består av moderat inntak av disse elementene som eksempelvis i det tradisjonelle middelhavskostholdet, har beskyttende anti-oksidative og anti-inflammatoriske effekter på kroppen, og reduserer derfor risiko for sykdom (Barbaresko, Koch, Schulze, & Nothlings, 2013; Bullo, Lamuela-Raventos, & Salas-Salvado, 2011; Estruch, 2010; Zamora-Ros et al., 2013).

Fedme. Som vi har sett så er fysisk inaktivitet og usunt kosthold to viktige faktorer som bidrar til dagens globale sykdomsbilde (Lim et al., 2013; Pratt, Norris, Lobelo, Roux, & Wang, 2014). Et godt eksempel på konsekvensen av inaktivitet og høyt konsum av mat, er den globale økningen i fedme og overvekt (Diamond, 2012; Swinburn et al., 2011).

Fedme og overvekt er risikofaktorer som vil føre til større sannsynlighet for å utvikle en mengde kroniske tilstander som kardiovaskulære lidelser, mentale lidelser, metabolsk syndrom, diabetes type 2, kronisk inflammasjon, kreft og andre sykdommer (Must & Strauss, 1999; Raubenheimer, Machovsky-Capuska, Gosby, & Simpson, 2015; Swinburn et al., 2011; Teodoro, Varela, Rolo, & Palmeira, 2014). Fedme vil også kunne ha psykososiale

konsekvenser for hvordan man føler seg. Mennesker som sliter med fedme og overvekt tjener statistisk sett mindre, føler mer diskriminering, får dårligere karakterer på skolen og føler seg mindre likt av andre mennesker (Schvey, Puhl, & Brownell, 2014; Seidell, 1997; Ryckman, Robbins, Kazcor, & Gold, 1989).

Hvor mange er overvektige? Ifølge WHO (2014) så er over 1.9 billioner voksne overvektige. Dette vil si at de som har BMI over 25 er overvektige, og de som har BMI over 30 sliter med fedme. Fedme affekterer mennesker i alle aldersgrupper og sosioøkonomiske lag. Det er nå et større globalt problem enn undervekt. Ifølge WHO (2014) så har global fedme økt med over 2 ganger siden 1980. Dette er spesielt et problem for land som tar etter vestlig levestett.

Kronisk sykdom og stress. Kronisk sykdom medfører også ofte psykologisk og fysiologisk stress. Forskning tyder også på at kronisk psykologisk stress kan være medvirkende årsak til utvikling av lidelser som eksempevis kreft, depresjon og kardiovaskulære lidelser (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007). Kronisk sykdom og relaterte symptomer kan også påvirke mange livsaspekter, og til gjengjeld virke hemmende og stressende for involverte mennesker. Dette kan for eksempel være planer for fremtiden, forandring av vanlige rutiner som aktiviteter eller jobb, og forandringer i sosialt liv. Disse stressorene kan også medføre økt risiko for mentale plager og andre lidelser (Kangas, Henry, & Bryant, 2005; Lyons, Sullivan, Ritvo, & Coyne, 1995).

Kroniske lidelser har også ofte betydning for sosialt liv, som for eksempel ved at andre personer trekker seg vekk fra den syke, eller oppfatter den syke som deprimert og hjelpeløs (Devins & Binik, 1996; Wade & Lee, 2005). Familiemedlemmer til mennesker med kroniske lidelser som eksempelvis lider av demens kan også bli utsatt for høyt stressnivå, og kan ha mange negative reaksjoner som også utgjør fare for at de selv kan utvikle plager. Kroniske lidelser kan derfor føre til en forandring i familiedynamikken. Den

syke kan eksempelvis bli mer avhengig av hjelp til ting som hygiene og hverdagslige oppgaver, og bli opplevd som en byrde av den som hjelper (Burish & Bradley, 1983).

Det vil derfor være viktig for de med kroniske lidelser å ha god støtte rundt seg. Viktigheten av sosial integrasjon og støtte illustreres av at det er en prediktor for bedring i helsen til den syke (Brown, Wallston, & Nicassio, 1989; Cohen & Janicki-Deverts, 2009).

Inflammasjon

Det finnes mangfoldige faktorer som influerer utvikling av kroniske lidelser. Disse risikofaktorene kan for eksempel være kostholdsvaner, forurensing i luft, invaderende mikrober, kronisk stress, fysisk inaktivitet, vevsskader og fedme.

Mange mennesker eksponerer seg for en rekke av disse risikofaktorene over lang tid. Når man først blir syk av disse risikofaktorene kan det føre til symptomer som signaliserer at kroppen ikke er i optimal tilstand. Disse symptomene kan være sett med koordinerte kroppslige responser som kan gi atferdsmessige symptomer som sosial tilbaketrekking, feber, smerte, anhedoni og andre kroppslige signaler. Disse symptomene er en del av komplekse kroppslige beskyttelsesfaktorer som har blitt utviklet gjennom evolusjon (Poon, Ho, Chiu, & Chang, 2013).

Kronisk og Akutt Inflammasjon.

En beskyttelsesmekanisme som mennesker og andre dyr har utviklet er immunforsvaret. Immunforsvaret kan eksempelvis reagere på patogener, infeksjoner, allergiske stoffer og på celler som er ute av funksjon (Janeway, Traver, & Walport, 1999). Immunsystemet kan også reagere og interagere med en rekke prosesser i kroppen.

Et av immunforsvarets oppgaver er å bekjempe disse tilstandene ved å sende ut ulike celler og stoffer som hvite blodlegemer og andre immunceller. Denne prosessen kalles inflammasjon og kan opptre kronisk og akutt. Når inflammasjon er akutt så vil blod forsynes til et angitt skadet område. Dette blodet vil inneholde en rekke kjemiske stoffer og molekyler,

og vil resultere i en mengde ulike prosesser som involverer blod og celler fra immunsystemet som gjensidig vil påvirke og beskytte det skadde området. Fysiske tegn på inflammasjon er rødhet, smerte, immobilitet, heving og en følelse av hete. Det er en mekanisme som medvirker til at sår gror og skader blir bedre over tid. Denne akutte inflammasjonen starter relativt hurtig og vil vare i noen få dager, og i noen få tilfeller et par uker. Eksempler på akutt inflammasjon er når man får et kutt i huden, når man blir slått eller ved akutt bronkitt (Janeway, Travers, & Walport, 1999).

I noen tilfeller kan man oppdage en konsistent og langvarig elevasjon av inflammasjon. Dette kalles kronisk inflammasjon. Kronisk inflammasjon er en komplisert biologisk effekt som kan affektere en rekke fysiologiske systemer i kroppen. Den er forskjellig fra akutt inflammasjon på mange måter. Celler som blir involvert er lymfocytter, makrofager og plasmaceller og kan bli influert av faktorer som tilstedeværelsen av en kronisk lav- eller høyintensiv irritant eller en autoimmun respons som gjør at kroppen oppdager et antigen i kroppen. Dette vil kunne resultere i at immun systemet angriper egne celler fordi den oppfatter disse cellene som patogener eller irritanter (Franceschi & Campisi, 2014). Kronisk inflammasjon kan også være et resultat av at kroppen ikke klarer og kvitte seg med variablene som forårsaket den akutte inflammasjonen, som for eksempel virus infeksjon.

Kronisk inflammasjon kan i mange sammenhenger være tilstede i så lav grad at man ikke merker den. Dette kan føre til mange mennesker ikke merker mange av effektene som celledød og progressiv dysfunksjon i en rekke fysiologiske systemer. Mange av disse negative effektene fører til aldringsprosesser, derfor har man i en del forskning kalt lav-grads kronisk inflammasjon for «inflammaging» (Franceschi, 2007; Grivennikov, Greten, & Karin, 2010). Denne kroniske inflammasjonen kan affektere ulike systemer i kroppen, og på ulike måter, og har blitt i økende grad implisert i patogenesen til en rekke lidelser som blant annet er assosiert med aldring (Libby, 2007).

Kronisk inflammasjon, risikofaktorer og sykdom. Mange elementer og biologiske prosesser medierer og influerer kronisk inflammasjon. Dette kan være ulike cytokiner, vekst faktorer, enzymer og reaktive oksygen arter (ROS) (Libby, 2007; Raison & Miller, 2013).

Når man måler inflammasjonsnivå i kroppen bruker man ofte cytokin-biomarkører som C-reaktiv protein (CRP). Denne biomarkøren er eksempelvis brukt som et mål grunn av dens prediktive evner i forhold til fedme (Visser, Bouter, McQuillan, Wener, & Harris, 1999), diabetes (King, Mainous, Buchanan, & Pearson, 2003), kreft (Allin & Nordestgaard, 2011), kardiovaskulære lidelser (Ridker, 2003) og blant annet psykiatriske lidelser som depresjon og schizofreni (Miller, Culpepper, & Rapaport, 2014; Wium-Andersen, Orsted, Nielsen, & Nordestgaard, 2013).

Mange mennesker har eksempelvis autoimmune sykdommer som assosieres med kronisk aktivering av immunsystemet. Disse sykdommene forårsakes av at kroppen angriper kroppens eget vev fordi den tar dette vevet for en irritant eller et patogen. Eksempler på autoimmune sykdommer er cøliaki, chrohns sykdom og ulike allergiske tilstander som eksempelvis astma.

Kronisk inflammasjon har også vært implisert i utvikling av lidelser som kreft, depresjon, demens, allergier, astma, diabetes type 2, kardiovaskulære lidelser og infarkt. Forskning har også vist at selv små konsistente økninger i inflammasjon er assosiert med utvikling av mange kroniske lidelser senere (Raison & Miller, 2013).

Siden inflammasjon er involvert i så mange tilstander vil dette føre til en høyere risiko for multimorbiditet, som vil si at man har flere lidelser på en gang. Dette fører til funksjonsnedsettelse og uføre for mange, og dermed tap av sosiale og økonomiske ressurser for samfunnet (Friedman, Christ, & Mroczek, 2015).

Flere livsstilsrelaterte faktorer har blitt assosiert med kronisk inflammasjon og risiko for å utvikle sykdom. Dette kan eksempelvis være fysisk inaktivitet, fedme, kronisk stress

eller ernæringskomponenter i kostholdet (Egger & Dixon, 2014; Jauch-Chara & Oltmanns, 2014). En av faktorene som er konsistent assosiert med kronisk inflammasjon er dårlig søvnkvalitet og søvndeprivasjon. Denne assosiasjonen er også koblet til en økning i risiko for hjerteinfarkt og kardiovaskulære lidelser (Miller & Cappuccio, 2007).

Fedme er også assosiert med økt kronisk inflammasjon. Denne tilstanden er assosiert med biomarkører som en økning av hvite blodlegemer og en økning i pro-inflammatoriske cytokiner i både barn og voksne (de Heredia, Gomez-Martinez, & Marcos, 2012).

Denne interaksjonen øker risiko for en rekke lidelser som eksempelvis involverer hjertelidelser (Pawelec, Goldeck, & Derhovanessian, 2014). Fedme er også assosiert med en prospektiv økning av risiko for depresjon som man også i forskning assosierer med inflammasjon (Faith et al., 2011). Taper man vekt som følge av endret diett eller fysisk aktivitet minsker disse også inflammasjon i kroppen (Ryan et al., 2014).

Kronisk stress påvirker også risiko for å utvikle kronisk inflammasjon (Munhoz et al., 2008). Studier på mennesker og dyr viser at eksponering til tidlig traumatisk stress i barndommen øker risiko for dysfunksjon i nerve, endokrin og immun-systemet. En stor studie viste at denne tidlige stressoren økte risiko for kronisk inflammasjon senere (Danese, Pariante, Caspi, Taylor & Poulton, 2007). Opplever man traumer som mishandling, vil man ikke bare ha sannsynlighet for større inflammasjonsnivå, men også statistisk sett ha mindre volum i hippocampus og prefrontal cortex, og høyere aktivering av HPA-aksen enn barn som ikke hadde de samme opplevelsene. Dette er en interaksjon som viser at stress- og immunsystemet henger nøye i sammen (Danese & McEwen, 2012).

Kronisk inflammasjon og hjernefunksjon. Forskning har vist en assosiasjon mellom kronisk inflammasjon og en negativ påvirkning på hjernefunksjoner som involverer neurotransmittere, nevron-plastisitet, nevrogenese og nervevekst faktorer (Farooq et al., 2012; Wager & Smith, 2011). Dette er funn som gjør at man kan bruke inflammasjon som en

biomarkør for totalt hjernevolum (Jefferson et al., 2007). Denne relasjonen mellom kronisk inflammasjon fører også til at man har funnet assosiasjon mellom kronisk inflammasjon og kognitiv dysfunksjon.

Depresjon og inflammasjon. Flere studier viser assosiasjoner mellom økte nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner i kroppen og psykiatriske sykdommer som bipolar lidelse og depresjon (Postal & Appenzeller, 2015). Studier viser også at flere inflammatoriske infeksjonstilstander øker betraktelig risiko for å utvikle depresjon (Nolan, Hause, & Murray, 2012; Wittman, 2014). Denne relasjonen kan bli observert når man gir pro-inflammatoriske cytokiner til både sunne og syke mennesker, og som påfølgende ofte fører til symptomer og sykdomsatferd som man ser i depressive tilstander (Rosenblat, Cha, Mansur, & McIntyre, 2014). Man kan for eksempel administrere signaliseringscytokinen interferon alfa til personer som lider av hepatitt C. Denne cytokinen vil gjøre at immunsystemet setter i gang en rekke inflammatoriske prosesser i kroppen som skal hjelpe til med å bli kvitt sykdomspatogenene i kroppen.

Mange mennesker som får denne behandlingen får depresjon og relaterte symptomer som bi-effekt. Stopp av behandlingen demper imidlertid de depressive symptomene for mange, noe som viser en klar relasjon mellom enkelte av de depressive symptomene og cytokiner (Cotler et al., 2000; Horikawa, Yamazaki, Izumi, & Uchihara, 2003). Enkelte vaksineringer kan også øke inflammatoriske cytokiner som øker risiko for negative humørendringer etter vaksinasjonen (Strike, Wardle, & Steptoe, 2004).

Forskning viser også at en rekke inflammasjonsrelaterte sykdommer også øker risiko for depresjon. Noe som til gjengjeld vises i den høye komorbiditeten man finner mellom kroniske lidelser og depresjon (Vollmer-Conna, 2001). Risiko for depresjon øker eksempelvis når man har inflammasjonsrelaterte lidelser som diabetes, samtidig som diabetes kan øke risiko for depresjon (Raison, Capuron, & Miller, 2006). Noen studier viser

eksempelvis at depresjon er tilstedeværende i en signifikant andel blant diabetikere (de Groot, Anderson, Freedland, Clouse, & Lustman, 2001). Denne samtidige tilstedeværelsen øker risiko for farlige komplikasjoner, uførhet og tidlige dødsfall (Black, Markides, & Ray, 2003).

Forskningen på depresjon og inflammasjon er imidlertid inkonklusiv og debattert siden forskning ikke alltid finner økte cytokinnivåer hos en del av de som lider av depresjon. Dette kan indikere at det finnes flere depressive sub-typer, og at sykdomsprogresjon er influert av en rekke prosesser (Raison & Miller, 2013).

Inflammasjon er også høyst relatert med kronisk stress og en lang rekke faktorer som søvnkvalitet, kosthold, omega 3 nivåer og infeksjoner, som også er faktorer som er assosiert med depresjon. Derfor er det vanskelig å gi kausale forklaringer hvorvidt depresjon er en inflammatorisk lidelse, selv om inflammasjon i seg selv øker risiko for depresjon (Lotrich, 2014; Raison & Miller, 2013).

Redusering av kronisk inflammasjon. Utvikling av inflammasjon og relaterte kroniske lidelser er influert av faktorer som kosthold (Giugliano, Ceriello, & Esposito, 2006), fysisk inaktivitet (Ford, 2002), søvn (Miller & Cappiccio, 2007) og vitamin D nivå (Holick, 2007). Siden mange av disse faktorene er modifiserbare vil man også kunne påvirke inflammasjonsnivå i kroppen ved å ta en rekke gunstige beslutninger i hverdagen. Disse modifikasjonene kan så minske risiko og være forebyggende mot sykdom.

Kosthold. Eksempelvis så vil en diett bestående av frukt og grønnsaker bidra til økt inntak av flavonoider og antioksidanter som kan minske systemisk inflammasjon (Holt et al., 2009) og påvirke lidelser som for eksempel hypertensjon (Vaziri & Rodriguez-Iturbe, 2006) og aterosklerose (Hansson, Robertson, & Soderberg Naucner, 2006).

En diett bestående av frukt og grønnsaker vil også kunne ha påvirkning for risiko for å utvikle lidelser som depresjon (Blanchflower, Oswald, & Stewart-Brown, 2013). Forskning har også vist at Curcumin har anti-inflammatoriske egenskaper. Curcumin finnes i ulike

kryddere som gurkemeie (Boyanapalli & Kong, 2015). Studier viser også at omega-3 fettsyrer har anti-inflammatoriske egenskaper (Kiecolt-Glaser, Glaser, & Christian, 2014).

Fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet og trening øker effektivt produksjon av anti-inflammatoriske cytokiner som minsker risiko for en rekke sykdommer (Barrientos, 2011; Duclos, Virally, & Dejager, 2011; Fukao et al., 2010; Kasapis & Thompson, 2005; Petersen & Pedersen, 2005). Mer spesifikt så vil kroppen øke produksjon av en rekke anti-inflammatoriske cytokiner og pro-inflammatoriske inhibitorer som IL-6, IL-10, IL-1ra, og sTNFR (Petersen & Pedersen, 2005). Fysisk trening setter i gang en kaskade-effekt som både involverer pro- og anti-inflammatoriske prosesser som er avhengig av intensitet og lengde på treningen. Til tross for en rekke effekter som kan indikere økning av både pro og anti-inflammatoriske cytokiner, så viser disse prosessene seg å være svært forskjellig fra lav grads systemisk inflammasjon som man ser kommer fra skader, sykdommer og andre tilstander (Febbraio & Pedersen, 2002; Pedersen & Hoffman-Goetz, 2000; Pedersen, Steensberg, & Schjerling, 2001; Suzuki et al., 2002).

Produksjonen av anti-inflammatoriske cytokiner som IL-6 er også relatert til flere treningsvariabler og kan eksempelvis bli påvirket av hvilke muskler som jobber, lengde på treningen, og hvor hard og intensiv treningen er. Derfor vil effekten av treningen kunne være forskjellig avhengig om man tar seg en kortvarig joggetur, eller fullfører en *Ironman* konkurranse. Relasjonen mellom intensitet, treningsdose og inflammasjon er interessant da man kan se en økning i øvre respiratorisk infeksjon hos enkelte ultramaraton og maratonuttøvere etter konkurranse (Nieman, Johanssen, Lee, & Arabatzis, 1990; Peters & Bateman, 1983). For mye, eller for intensiv trening kan også øke risiko for bakterielle- og virusinfeksjoner (Brenner, Shek, & Shephard, 1994). Epidemiologiske undersøkelser kan også vise denne relasjonen. Mange studier peker på at trening, avhengig av dose både kan være pro-inflammatorisk og destruktiv for muskelvev, som i maratonløping, mens i de fleste

tilfeller anti-inflammatorisk (Gleeson et al., 2011; Shek & Shephard, 1998). Det finnes også noe variabilitet i hvordan ulike mennesker responderer på fysisk trening, noe som gjør at denne relasjonen komplisert (Bouchard & Rankinen, 2001)

Det finnes også forskjeller på akutte og langsiktige effekter av trening og inflammasjon. Trener man over lengre tid har forskning funnet en anti-inflammatorisk effekt og reduksjon av pro-inflammatoriske cytokiner. Dette vil derfor minske risiko for enkelte sykdommer som er assosiert med inflammasjon (Wilund, 2007).

Forskning viser at treningsfrekvens kan være viktigere enn total treningstid i forhold til inflammasjon når man måler for cytokin markører som C-reaktiv protein (CRP). Dette er viktig siden enkelte lands retningslinjer anbefaler over 150 minutter til moderat til hard trening i uken (Loprinz, 2015). En studie viste en større tidsmessig konsistent reduksjon i CRP for de som trente mer frekvent, enn de som akkumulerte total treningstid over færre dager (Loprinz, 2015). Andre studier viser eksempelvis at å ta frekvente pauser fra inaktivitet har gode anti-inflammatoriske effekter (Tremblay, Colley, Saunders, Healy, & Owen, 2010; Healy, Matthews, Dunstan, Winkler, & Owen, 2011).

Fysisk aktivitet og trening kan også redusere perifere faktorer som er assosiert med inflammasjon. Dette kan for eksempel være ved å redusere fedme gjennom fysisk aktivitet. Mennesker med fedme kan også redusere inflammasjon uavhengig av vekttap (Balducci et al., 2010).

Fysisk aktivitet har også indirekte anti-inflammatoriske effekter på faktorer som er relatert til aldring. Telomerer er en viktig variabel i aldringsprosessen. Telomerer er repetitiv DNA som ligger i enden av hvert kromosom. Telomerer beskytter DNA og opprettholder genetisk stabilitet (Blasco, 2005). I forskning på telomerer har man sett at de blir kortere som følge av prosesser som kronisk inflammasjon, celledeling og oksidativt stress, og er assosiert som en rolledeltaker i flere aldringsrelaterede lidelser og cellulær aldring (Aviv, 2004; Calado

& Young, 2009).

En viktig grunn til å holde seg fysisk aktiv er at man kan redusere inflammatoriske prosesser og oksidativt stress som til gjengjeld kan påvirke størrelse på telomerer (Du et al., 2012; McTiernan, 2008; Savela et al., 2013). Regelmessig trening kan også oppregulere endogene antioksidanter, og dermed nedregulere og beskytte mot oksidativt stress som assosieres med inflammasjon (Liu et al., 2000; Salim et al., 2010).

Trening er også assosiert med en reduksjon av hjerne-inflammasjon, og kan være en faktor til grunnen for hvorfor trening og fysisk aktivitet beskytter mot kognitiv nedgang ved aldring og er forebyggende mot tilstander som Parkinsons sykdom (Nickerson, Elphick, Campisi, Greenwood, & Fleshner, 2005; Wu et al., 2011).

Mismatch. Hvorfor har vi en slik destruktiv og langsiktig respons på mange av samfunnets stressorer? I en artikkel skriver Raison og Miller (2013) om evolusjon og inflammasjon. I den prehistoriske verden var barndomsdødelighet og seleksjonspress mot infeksjonslidelser to av de sterkeste kildene til evolusjonær tilpasning. Immunsystemet tilpasset seg for å respondere til faktorer som parasitter, mikrober og ulike trusler for å beskytte mennesker mot truende faktorer (Anisman, 2009). Mennesker som overlevde eksponering fra disse faktorene var selektert for å ha sterke immunresponser og påfølgende inflammasjon (Raison & Miller, 2013). En hyppig inflammasjonsrespons på faktorer som vi ikke er tilpasset for, kan føre til minsket utforskningsatferd, sosial tilbaketrekking og en rekke atferder som begge beskytter kroppen slik at den kan prioritere energi på helning av skader og infeksjoner. Ifølge Raison og Miller (2013) vil vi derfor respondere kraftig på ulike faktorer som vil kunne ha vært adaptive for flere tusen år siden, men som ikke er like adaptive i dag.

I en tidligere artikkel peker Raison, Lowry og Rook (2010) på at dette kan være noen av grunnene til hvorfor man ser en stadig større økning av inflammasjon-assosierte lidelser

som depresjon. Mange moderne mennesker blir heller ikke eksponert for en rekke mikrober og andre naturlige miljøelementer som kan trene immunsystemet og være beskyttende senere. Dette kan for eksempel være på grunn av at vi har hatt utstrakt eksponering av antibiotika i lang tid, som vil kunne føre til at immunsystemet ikke tilpasser seg for ulike bakterier og mikrober fra fødselen. Dette vil som følger kunne medføre at mange moderne mennesker har svekket immunsystem. Dette er kanskje en av årsakene til at vi ser en økning i autoimmune sykdommer, allergier og inflammasjonsrelaterte lidelser (Lee & Mazmanian, 2010).

Stress

Kronisk Stress og Helse

Inflammasjon og immunsystemet er nært relatert til hva man kaller stress. Psykologisk stress involverer både kropp og hjerne, og kan reflekteres i måten man reagerer på ulike stimuli som kan virke truende og forhindre mål (McEwen, 2012). Den fysiologiske responsen til stress influeres av individuell variasjon, miljø, genetikk og ulike livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet, kosthold og søvn (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007; McEwen, 2012). Forskning viser at mange sliter med kroniske nivåer av stress i dagens samfunn. Dette har betydning for en rekke prosesser i kroppen som immunsystemet og hjernefunksjon (McEwen, 2012). Hvordan vi reagerer på stress vil derfor ha betydning for menneskelig helse.

HPA-aksen. Når vi opplever noe som stressende, vil en rekke fysiologiske prosesser aktiveres i kroppen. En av disse prosessene er aktivering av et nettverk som består av hypothalamus, hypofysen og binyrene som blir kalt HPA-aksen.

Ved stress så blir molekyler kalt corticotropin-releasing hormone (CRH) utløst av den paraventriculære nucleus i hypothalamus. CRH stimulerer så hypofysen til å produsere adrenocorticotrophic hormone (ACTH). ACTH stimulerer så binyrene til å løse ut glucocorticoider som eksempelvis cortisol.

Hormonene som blir utløst i denne prosessen stimulerer kroppen til å frigjøre energi slik at kroppen blir klar til å møte en stressor (McEwen, 2014). Denne prosessen innebærer glukose, økt blodtilførsel og økt kardiovaskulær aktivitet som opp-regulerer hjerterefrekvens og blodtrykk (Kamarck et al., 2005; Uchino et al., 1995).

Denne prosessen viser seg å være en gjenganger i en rekke situasjoner hvor man opplever mye stress, som for eksempel ved interpersonlig konflikt eller andre truende situasjoner (Matthews, Owens, Allen, & Stoney, 1992; Kiecolt-Glaser et al., 1988; Manne & Zautra, 1989).

Hormoner som cortisol beveger seg gjennom blodsirkulasjonen. Denne sirkuleringen leder til noe som man kaller negativ feedback. Dette vil medføre at glucocorticoider som cortisol sirkulerer tilbake til hypothalamus og hippocampus som inhiberer videre utløsning av CRH (Holsboer & Ising, 2010). Hjerneområder som amygdala er også implisert i denne feedbacken via celle-nettverk fra forhjernen (Duvarci & Pare, 2007). Amygdala kan stimulere hypothalamus slik at den kan bidra med økning av cortisol som deretter kan stimulere amygdala via negativ feedback. Cortisol stimulerer også hippocampus som leder andre hjernestrukturer til å inhibere HPA-aktivitet. Dette er en viktig prosess på grunn av amygdalas muligheter til å være en positiv feedback til dette systemet, som betyr at den kan fortsette sin aktivering (Jacobson, & Sapolsky, 1991).

Kronisk stress og hjernen. En overveldende mengde stress kan ha alvorlige konsekvenser for den adaptive funksjon av hjernen (Fisher, & Gunnar, 2010). Den kumulative stressende belastningen på kropp og hjerne over tid kalles «allostatic load» (McEwen, 1998).

Kronisk langvarig stress kan påvirke mange hjernefunksjoner. Kronisk stress kan eksempelvis føre til volumtap i hippocampus som er særlig sårbar for kronisk stress (Tata et

al., 2006). Kronisk stress kan også føre til endringer i prefrontale hjerneområder (Cerqueira, Mailliet, Almeida, Jay, & Sousa, 2007).

Hippocampus og prefrontale områder har svært mange forbindelser, og er viktig for kognitiv prosessering. Kronisk stress vil derfor være belastende på en rekke hjernesystemer over tid. Dette kan bidra til negative effekter på nevropsykologisk funksjon (Becker & Wojtowicz, 2007; Holmes & Wellman, 2009; Miracle, Brace, Huyck, Singler, & Wellman, 2006; Segal & Maggio, 2014).

Noen forskere har kalt disse effektene for *glucocorticoid cascade hypothesis*, som impliserer de giftige effektene og funksjonelle forandringer i HPA-aksen som er forårsaket av kronisk langvarig stress (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986).

Kronisk stress kan også påvirke en rekke andre prosesser som har betydning for nivåer av hjerne vekst faktorer som brain derived neurotrophic factor (BDNF). BDNF er involvert i celle-funksjon og en rekke prosesser som skaper funksjonelle nevroplastiske endringer i det sentrale nervesystem (Murakami, Imbe, Morikawa, Kubo, & Senba, 2005).

Kronisk stress kan også hjernens evne til å danne nye celler, som er direkte relatert til reduksjonen av BDNF. Et mulig resultat av kronisk stress vil derfor være inhibisjon av vekst og positive nevroplastiske endringer i hjernen. Dette kan være for eksempel være inhibisjon av dendrittiske forgreininger når celler responderer til stimuli (Campbell & Macqueen, 2004; Goosens & Sapolsky, 2010).

Stress og sykdom. Det finnes relasjoner mellom kronisk stress og en rekke sykdommer som depresjon, kardiovaskulære sykdommer, autoimmune sykdommer, respiratoriske lidelser, kreft og en rekke andre lidelser (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007; Dimsdale, 2008; Glaser & Kiecolt-Glaser, 1994; Vedhara & Irwin, 2007).

Noen av de medvirkende årsakene kan være at akutt og kronisk stress påvirker immunsystemet på en rekke positive og negative måter, avhengig av individuell variasjon og for hvordan man løser den stressende situasjon (Slavich & Irwin, 2014).

Immunsystemet beskytter mennesker og dyr mot eksterne faktorer som farlige bakterier og patogener, og har både spesifikke og nonspesifikke cellemedierte responser, samt eksterne barrierer som bakterier på huden, i munnen og i den gastrointestinale trakt. Et stort antall kroniske og akutte stressorer har negativ effekt på immunsystemet som øker risiko for sykdom (Segerstrom & Miller, 2004).

Det finnes en god del forskning på ulike stressorerers betydning for immunsystemet. Situasjoner og hendelser som ensomhet, tap, ekteskapsbrudd, konflikter og eksamener kan påvirke immunsystemets forsvarsceller som NK, B og T. Dette vil kunne påvirke immunsystemets funksjon og evne til og eksempelvis beskytte oss mot invaderende elementer (Cohen & Herbert, 1996; Slavich & Irwin, 2014; Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles, & Glaser, 2002; Marsland, Cohen, Rabin, & Manuck, 2001; McKinnon, Weisse, Reynold, Bowles, & Baum, 1989).

Immunsystemet produserer akutt og kronisk inflammasjon. Inflammasjon er derfor sentralt involvert i en rekke biologiske prosesser assosiert med stress. Akutt stress kan ha gunstige og adaptive effekter på immunsystemet. Kronisk stress og kronisk inflammasjon kan imidlertid ha negative effekter for en rekke fysiologiske system over tid (Slavich & Irwin, 2014). Disse prosessene kan derfor føre til langt mer negative effekter for kroppen enn patogenet eller stressoren disse systemene skulle ta seg av i utgangspunktet (Barton, 2008).

I forskning er interaksjonen mellom stress og systemisk inflammasjon implisert i en rekke lidelser (Couzin-Frankel, 2010). Derfor kan stress potensielt være en delaktig faktor i inflammasjons- og stress-relaterte lidelser som kreft, depresjon, astma, diabetes, fedme og en rekke andre sykdommer (Cohen, Janicki-Deverts, & Miller, 2007; More & Cunningham,

2012). Svært mange komplekse prosesser regulerer interaksjonen mellom stress, inflammasjon og immunaktivitet. En av komponentene er HPA-aksen.

HPA-aksen utløser cortisol. Cortisol har i seg selv mange anti-inflammatoriske egenskaper. Cortisol kan inhibere immunresponser og mobilisere energiresurser. Andre hormoner som adrenalin fører til mobilisering av immunceller som håndterer ulike patogener. Derfor kan kortvarig stress beskytte oss for en periode (Pace, Hu, & Miller, 2007; Slavich & Irwin, 2014). Under normale omstendigheter vil cortisol øke og gå ned i takt med stressoren. Under noen sammenhenger kan imidlertid immunceller blir mindre sensitive for cortisol (Schleimer, 1993). Cortisol kan for eksempel øke energibruk slik at organismen kan respondere på en trussel. Mens en økning i cytokiner kan hjelpe til med heling av skade, og da skape en dynamisk interaksjon mellom begge prosessene (Slavich & Irwin, 2014). Denne interaksjonen vil kunne bli skadelig for organismen over lengre tid hvis den fysiologiske responsen eller stressoren går ned, til tross for at den kan virke adaptiv i det korte løp og ha implikasjoner for mental og fysisk helse (Slavich & Irwin, 2014).

Depresjon og stress. Mange teorier assosierer psykologisk stress med depresjon (Blatt, 2004). Depresjon er i økende grad et globalt problem som medfører store økonomiske og sosiale kostnader for samfunnet (Mrazek, Hornberger, Altar, & Degtiar, 2014). Rundt en av seks menn, og en av fire kvinner vil oppleve depresjon i løpet av livet (Kessler et al., 2010).

Får man en depresjon, har man også over 65 prosents sjanse for å få en eller flere depressive episoder til. Dette medfører at depressive lidelser er et kronisk problem for mange mennesker (Karoum & Pollack, 1992; Monroe & Harkness, 2011). Forskning viser at store stressorer ofte kommer før en depressiv episode og at deprimerte mennesker ofte viser høye cortisolnivåer (Slavich & Irwin, 2014).

Forskning assosierer også depresjon med stress, immunforsvaret og inflammasjon. Dette kan eksemplifiseres ved at mange psykologiske stressorer øker pro-inflammatorisk aktivitet (Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Denne linken til depresjon er også interessant siden flere pro-inflammatoriske og stress-relaterte lidelser er høyst assosiert med depresjon, og øker risiko for komorbiditet (Barton, 2008; Couzin-Frankel, 2010; Slavich & Irwin, 2014).

Stressorer som har blitt spesielt assosiert med depresjon er store livshendelser. Dette kan eksempelvis være hendelser som å skille seg, dødsfall, sosial avvising og andre hendelser som kan forandre en persons mål og planer. (Brown & Harris, 1978; Mazure, 1998; Slavich, O'Donovan, Epel, & Kemeny, 2010). Disse stressorene er ikke bare implisert i depresjon, men har også blitt implisert i utviklingen av en rekke ulike inflammasjonsrelaterte helseproblemer og lidelser som astmatiske utbrudd, kreft, kardiovaskulære lidelser og kroniske smerter som er assosiert med kronisk inflammasjon (Slavich & Irwin, 2014).

Denne sammenhengen kan også være en medvirkende forklaring til hvorfor mange mennesker med stress i barndommen utvikler depresjon som er assosiert med inflammasjon (Slavich & Irwin, 2014). Det finnes også mye evidens for at stress i ungdomsalderen og voksenlivet bidrar til økt inflammasjon. Lav sosioøkonomisk status er for eksempel assosiert med økte CRP nivåer (Gimeno et al., 2007; Pollitt et al., 2007).

Et viktig funn i forhold til stress i alderdommen og inflammasjon er relatert til sosiale bånd. Mennesker som har sterke sosiale bånd har nesten opp mot 50 % mindre risiko for tidlig mortalitet (Holt-Lundstad, Smith, & Layton, 2010). De som opplever mindre sterke bånd og mer isolasjon har over 2 til 3 ganger høyere CRP-nivåer enn de som har sterke sosiale bånd. De har også økt risiko for å utvikle depresjon (Heffner, Waring, Roberts, Eaton, & Gramling, 2011). Denne svært negative responsen til ensomhet og isolasjon kan trolig tyde på at vi har en evolusjonær tilpasning til tilhøre en gruppe og ha sterke sosiale bånd

(Leary & Cottrell, 2013). Isolasjon ville trolig ha utgjort stor fare i det forhistoriske miljø. Vi må derfor ha utviklet en rekke kognitive og biologiske mekanismer som er assosiert med sosiale trusler. Problemet idag er at mange moderne mennesker har svakere sosiale bånd og gruppe- tilhørighet enn før (Diamond, 2012). Dette kan være en medvirkende årsak til hvorfor så mange mennesker sliter med mental helseproblemer i dagens samfunn.

Det finnes også interessante sammenhenger mellom stress, depresjon og hjernen. Man finner for eksempel ofte tap av volum i hippocampus hos mange mennesker med depresjon. Disse observasjonene er spesielt relatert til mennesker som har hatt depresjon gjentatte ganger (McKinnon, Yucel, Nazarov, & MacQueen, 2009).

Disse morfologiske forandringene kan føre til kognitiv dysfunksjon. Eksempelvis i episodisk hukommelse (Ilsley, Moffoot, & O'Carroll, 1995) og autobiografisk hukommelse (Williams & Scott, 1988). Disse forandringene er også assosiert med dårligere behandlingsrespons, og øker risikoen for gjentakende depresjon.

Mindre volum i hippocampus er assosiert med hypersekresjon av cortisol. Dette blir observert hos en rekke deprimerte (Vreeburg et al., 2009). Volumtap i hippocampus er også korrelert med eksekutive dysfunksjoner. Man kan blant annet observere redusert aktivitet i dorsolateral prefrontal cortex som følge av volumtap i hippocampus (Frodl et al., 2006) og i anterior cingulate cortex som viser seg å være sensitiv for kronisk stress (Pizzagalli, 2011). Studier har også funnet tap av volum i hjerneregioner som putamen, caudate nucleus og i prefrontale regioner. Dette kan bli spesielt observert i de orbitofrontale områdene (Koolschijn et al., 2009). Dette er noe man kan observere når deprimerte viser forskjellige responser enn normale deltagere når de ser på glade og triste bilder. Deprimerte viser i den forbindelse annerledes aktivitet i dorsolaterale, orbito-frontal og ventro-mediale kortikale områder (Lee et al., 2007).

Volumtap og skade i en hjernestruktur kan forårsake dysfunksjon i andre strukturer. Eksempelvis ved hippocampus og amygdala, som har mange nettverk. Noen studier viser en relasjon mellom en økning av hukommelses-innkoding i amygdala når det er en lesjon i hippocampus, og motsatt (Richardson, Strange, & Dolan, 2004). Granulcellene er også svært sensitive til kronisk stress og nivåer av cortisol. Dette kan føre til tap av glucorticoid reseptorer, som influerer hippocampus sine evner til å inhibere HPA-aktivitet (Raison & Miller, 2003).

Stress og individuell variasjon. Det finnes mange grunner til hvorfor ikke alle mennesker viser de samme typer negative effekter på stress. Mennesker har forskjellige kognitive, emosjonelle og fysiologiske responser på stress, og lever i sosiale og kulturelle kontekster som trolig vil kunne påvirke betydning av en eller flere stressorer.

Dette vil kunne påvirke hormonelle prosesser og hvor lenge en person er stresset (Segerstrom, 2007; Segerstrom & Miller, 2004). Denne variasjonen kan også påvirke risiko for sykdom (Stoney, Davis, & Mathews, 1987; Stoney, Mathews, McDonald, & Johnson, 1988). Menn har for eksempel ofte høyere blodtrykk enn kvinner i situasjoner de oppfatter som stressende. Denne variasjonen kan være en medvirkende faktor til hvorfor menn utvikler mer hjertelidelser enn kvinner.

En viktig faktor i stresshåndtering er graden av oppfattet kontroll. Mennesker som føler at de har mer kontroll over en stressende situasjon, viser mindre sannsynlighet for hjerteinfarkt og andre helseproblemer enn personer som oppfatter den stressende situasjonen som ukontrollerbar (Bosma, Stansfeld, & Marmot, 1998; Cheng, Chen, Chen, & Chjang, 2005; Cheng, Kawachi, Coakley, Schwartz, & Colditz, 2000). I forhold til sykdommer som kreft ser man eksempelvis at graden av optimisme og kontroll har konsekvenser for helse. Mennesker som føler at kreften er ukontrollerbar har oftere dårligere mental og psykologisk helse (Rozema, Vollink, & Lechner, 2009).

Stress øker risikoatferd. Det finnes også en del indirekte faktorer som kan være medvirkende årsaker til hvordan stress kan bidra til økt risiko for sykdom og kronisk inflammasjon. I stressende perioder gjør mange mennesker ugunstige valg som kontribuerer til økt risiko for sykdom og kroniske lidelser (Seib et al., 2014). Dette kan for eksempel være at man øker inntak av «komfort mat» i stressende perioder som øker risiko for fedme, som øker systemisk inflammasjon, eller eksempelvis at man blir mer fysisk inaktiv i perioder man stresser mye (Dallman et al., 2003; Seib et al., 2014).

I forhold til stress-relaterte lidelser som depresjon viser studier at en stor andel deprimerte pasienter røyker (Lasser et al., 2000) og har et høyt alkoholkonsum (Dixit & Crum, 2000) som begge er pro-inflammatoriske atferder og har en rekke negative effekter på kroppen. Studier viser også at mange deprimerte mennesker er fysisk inaktive (Martinsen, Strand, Paulsson, & Kaggstad, 1989; Patten, Williams, Lavorato, & Eliasziw, 2009; Roshanaei-Moghaddam, Katon, & Russo, 2009).

Disse studiene viser at psykologisk stress kan føre til økt nivå av helsefarlig atferd. Atferd som røyking og økt mat-inntak blir av mange mennesker sett på avstressende. Det vil derfor være viktig å lære mennesker med kronisk stress og stress-relaterte lidelser om viktigheten til faktorer som fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet bidrar til økt stress resiliens, mindre systemisk inflammasjon, bedre søvn og bedre helse (Chennaoui, Arnal, Sauvet, & Leger, 2014; Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

Microbiota

Bakterier og Helse

Til nå har vi vært igjennom forskning på stress, immunsystemet og inflammasjon. Disse faktorene har sterke interaksjoner med spesielle typer celler som ikke er en del av oss, men som lever i et symbiotisk forhold med vertsorganismen. Menneskekroppen er hjem til

en usedvanlig stor masse av bakterieceller som består av over 1000 forskjellige arter (Leser & Mølbak, 2009; Walsh, Guinane, O'Toole, & Cotter, 2014).

Disse bakteriene kalles mikrobiota og har et kollektivt genom som er over 400 ganger større enn menneskets (HMPC, 2012). Disse bakteriene har vide funksjoner i menneskets og andre dyrs fysiologi, og finnes blant annet i vagina, på huden, i munnen og enkelte steder i den gastrointestinale trakt (Reyes et al., 2010).

Tarmbakterier. I tarmene har mikrobiota ulike og viktige roller. Dette kan være funksjoner som å fordøye enkelte typer fibre som kroppen ikke kan fordøye selv, eller i forhold til vitamin-syntese av blant annet vitamin B og K (Hill, 1997; Mortensen & Clausen, 1996). Tarmbakteriene har også store roller i forhold til immunsystemet (Hooper, Littman, & Macpherson, 2012) og hjelper til med å beskytte oss mot ulike patogene mikroorganismer ved eksempelvis å skape en barriere i tarmene (Lawley & Walker, 2013).

Mye forskning tyder på at mikrobiota og det kollektive genomet har helt essensielle oppgaver for menneskelig helse siden de utfører flere oppgaver mennesket ikke kunne klart alene. Gjennom evolusjonen har mennesker derfor tilpasset seg for en symbiotisk relasjon med mikroorganismer (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Noen forskere har kalt det vår «gjemte organ» (O'Hara & Shanahan, 2006).

Microbiota og variasjon. Menneskets mikrobiota er tilnærmet likt i de fleste sunne mennesker men viser også artsvariasjon som følge av en rekke genetiske, atferdsmessige og miljømessige innflytelser. Under utviklingen blir bakteriekoloniene etter hvert relativt stabile og samler seg til i ulike steder av kroppen. Dette skjer over de første årene av menneskelivet (Yatsuneneko et al., 2012). Selv om disse bakteriekoloniene holder seg relativt stabile (McNulty et al., 2011) så vil de også kunne bli påvirket av atferd og miljøpåvirkninger som ernæring, sykdom, antibiotika og hygiene (Dethlefsen & Relman, 2011; Walker et al., 2011; Zoetendal, Akkermans, & de Vos, 1998). Mange japanske

mennesker har for eksempel fått i seg enkelte bakterier fra havet gjennom oppveksten. Disse bakteriene kan lage spesifikke enzymer som kan fordøye tang og tare. Vi kan derfor tilpasse oss mange ulike miljømessige variabler fra fødsel og til alderdom.

Balanse i microbiota er også influert av faktorer som aldringsprosesser og hvilke typer vaner og faktorer man har eksponert seg for gjennom livet. Dette gjør at mange eldre mennesker har forskjellig tarmbakterie-komposisjon enn yngre mennesker. Undersøkelser finner for eksempel at eldre som har høyere antall forskjellige bakteriegrupper har bedre helse, enn de med mindre forskjeller. En av årsakene kan være at mange eldre mennesker har hatt perioder med kronisk inflammasjon (Claesson et al., 2012; Le Chatelier et al., 2013).

Mindre diversitet av bakterier er generelt blitt assosiert med utvikling av sykdommer og problemer som fedme-relatert inflammasjon, irritable tarm syndrom og blant annet autisme (Chang et al., 2008; Kang et al., 2013). Det finnes for eksempel mange forskjeller i bakterievariabilitet når man undersøker et tvillingpar som er overvektige eller normalvektige (Turnbaugh et al., 2009). Det finnes likeledes en individuell variasjon i hvordan enkelte mennesker responderer på bakterier som kan skape infeksjonstilstander (Cho & Blaser, 2012).

Microbiota påvirker hjernen. Hjernen, mage og tarm-systemet kommuniserer gjennom ulike komplekse kommunikasjonssystem (Cryan & O'Mahony, 2011; Rhee, Pothoulakis, & Mayer, 2009). Disse kommunikasjonssystemene kan regulere vidt forskjellige prosesser som metabolske prosesser og immunfunksjon. Forskning med mus har også vist at microbiota kan influere faktorer så varierte som benmasse og livslengde (Matsumoto, Kurihara, Kibe, Ashida, & Benno, 2011; Ohlsson & Sjøgren, 2014). Et godt eksempel på hvordan bakterier kan påvirke hjernen er patogene bakterier som *Borrelia burgdorferi*. Denne bakterien forårsaker borreliose, og påvirker svært mange lidende til å utvikle depresjon gjennom ulike kompliserte prosesser (Fallon & Nields, 1994).

Mikrobiota kan også influere neurologisk utvikling. I en studie undersøkte man bakteriefrie mus og vanlige mus ved å injisere dem substanser som normalt sett aldri ville krysset blod-hjerne-barrieren. Disse substansene endte opp i hjernen til de bakteriefrie musene som man observerte hadde en defektiv og underutviklet blod-hjerne barriere. De normale musene hadde en blod-hjerne barriere som stoppet substansene. Etterpå transplanterte forskerne microbiota til de bakteriefrie musene og så en restorasjon av barriere funksjonen (Braniste et al., 2014).

Forbindelsen mellom tarm, mage og hjerne kan også influere faktorer som stress og angst gjennom hva man kaller hjerne-mage aksen (Cryan & O'Mahony, 2011). Dette forholdet mellom bakterier og fysiologi har eksempelvis blitt vist i studier som bruker maternal separasjon som forsknings-paradigme hos rotter.

Maternal separasjon kan føre til stress og økte nivåer av corticosteroider hos unge rotter, og vil kunne lede til forandringer i microbiota som eksempelvis tap av balanse og redusert bakteriediversitet som man kaller dysbiose. Disse rottene vil vise økt stress-relatert atferd som blant annet er mediert av HPA-aksen (Foster & Neufeld, 2013). Administrering og innføring av enkelte typer bakteriearter som *lactobacillus* kan imidlertid påvirke disse effektene og normalisere stress-responsen. Dette kan skje fordi stress kan øke permeabilitet i enkelte regioner av det gastrointestinale system som normalt sett er kolonisert av beskyttende bakterier (Ait-Belgnaoui et al., 2012; Gareau, Jury, MacQueen, Sherman, & Perdue, 2007).

Derfor kan ulike miljøinnflytelser endre bakteriekomposisjon og diversitet, og deretter påvirke immunsystemet. Dette kan påvirke utvikling og føre til stigende risiko for lidelser som fedme, diabetes, kreft, og tilstander som kan øke akutte og kroniske betennelsestilstander som inflammasjon (Cho & Blaser, 2012).

Faktorer som influerer inflammasjon kan også forårsake oppblomstring av flere ulike skadelige bakterietyper som proteobakterier. Disse og andre patogene bakterier kan øke og utkonkurrere gunstige bakteriearter fra å vokse, og påvirke risiko for sykdom (Spees, Lopez, Kingsbury, Winter, & Baumler, 2013; Khoruts, Dicksved, Jansson, & Sadowsky, 2010).

Keisersnitt og antibiotika. Evidens peker på at vi arver mange av de bakteriekulturene vi har fra våre mødre (Li, Ismail, Ge, Tellez, & Sohn, 2007). Forskning har vist at mange av de bakteriene vi starter med i livet henger nøye sammen med bakteriekulturene som er i morens vagina og morsmelk (Dominguez-Bello et al., 2010). Fødsel fra keisersnitt har vist seg å kunne påvirke ulike risikofaktorer som fedme. Man finner forskjeller mellom bakteriekulturer over lang tid mellom barn som er født vaginalt og barn som er født med keisersnitt (Gronlund, Lehtonen, Eerola, & Kero, 1999). Disse bakteriene er blant annet *Lactobacilli*, som både finnes i morens melk og vagina, og som tenkes å kunne påvirke utvikling av følgende bakteriekulturer (Palmer, Bik, DiGiulio, Relman, & Brown, 2007). Mangelen på mikrober fra moren er også assosiert med økt sannsynlighet for allergiske tilstander og infeksjonssykdommer (Bager, Simonsen, Ethelberg, & Frisch, 2010).

Moderne miljøinnflytelser som antibiotika kan også påvirke variasjon mellom bakteriekulturer og utvikling. I en studie viste man at antibiotika før 6 måneders alderen var relatert til utvikling av senere fedme (Ajslev, Andersen, Gamborg, Sorensen, & Jess, 2011). Gir man probiotika som *Lactobacillus rhamnosus* til barn i denne perioden kan vektøkning forhindres.

Evolusjonær mismatch? Disse intervensjonene gir indikasjon på at mange moderne endringer i livsstil som utstrakt bruk av antibiotika eller kunstig fødsel kan påvirke utvikling og risiko for tilstander som fedme (Luoto, Kalliomaki, Laitinen, & Isolauri, 2010).

Supplerende evidens for at fedme påvirkes av microbiota vises også ved at man kan

transplantere avføring fra overvektige mennesker til mus som er blitt avlet opp i bakteriefrie miljø. Etter transplantasjon viser enkelte studier en vektendring hos musene som blir mer overvektige enn mus som ikke har fått transplantert bakterier fra en overvektig donor (Ridaura et al., 2013). Lignende studier viser også at man kan transplantere bakterier i avføring fra overvektige mus til andre mus, og se en økning i vekt hos musen som fikk transplantasjon (Ley et al., 2005).

Noen forskere tror at elementer av den moderne livsstilen som utstrakt bruk av antibiotika har ført til at flere bakterietyper har forsvunnet fra menneskekroppen. Dette vil ifølge enkelte forskere medføre en katastrofal effekt for helse som bidrar til økningen av en rekke allergiske og auto-immune sykdommer som man ser en økning av i de siste årene (Blaser & Falkow, 2009).

Mange mennesker i vesten har et såkalt industrielt produsert «vestlig kosthold» som ofte består av enkle karbohydrater, høye mengder fett, mye sukker, og inntak av lite fiberrike frukt og grønnsaker. Mennesker som spiser denne lite varierte dietten har ofte mindre diversitet i bakterieflora enn mennesker med variert og sunt kosthold bestående av ernæringskomponenter som fiberrike frukt og grønnsaker (Claesson et al., 2012).

Mindre diversitet i artsvariasjon er ofte en indikator på at man har liten gunstig bakterieflora i magen (Backhed, Sonnenburg, Peterson, & Gordon, 2005) og har blant annet blitt assosiert med dårligere generell helse for eldre mennesker som har økt risiko for en rekke sykdommer (Claesson et al., 2012). Mennesker og rotter med mindre bakteriell diversitet har statistisk sett mer kronisk systemisk lav-grads inflammasjon, fedme, insulinresistans, og høye nivåer kolesterol og triglycider enn de som har et mer variert kosthold og bakterieflora (Cotillard et al., 2013; Claesson et al., 2012).

I kontrast til moderne livsstilsvaner undersøkte forskere (Schnorr et al., 2014) mikrobiota og ernæringsvanene til Hazda, som er en jeger-sanker gruppe i Tanzania. I denne

studien fant man en rekke uklassifiserte bakterietyper hos mange stammemedlemmer. Dette reflekterte trolig en tilpasning til en rekke mikroorganismer i miljøet som de hadde vært eksponert til fra fødsel. Den undersøkte microbiotaen var også langt mer mangfoldig og kompleks enn den gjennomsnittlige microbiota til en gjennomsnittlig vestlig person.

Den høyere bakteriediversiteten ble også assosiert med reduserte inflammatoriske markører, redusert insulin resistanse og lavere nivåer av kolesterol. Dette er funn som kan være medvirkende faktor til at de ikke viser samme type lidelsestrykk og ikke har samme typer kroniske lidelser som mennesker i vestlige populasjoner (Kong et al., 2014).

Kalorirestriksjon og probiotika. Man kan øke artsvariasjon av bakterier på flere forskjellige måter. En faktor er eksempelvis hva man spiser. Studier har også vist at kalorirestriksjon kan ha fordelaktige konsekvenser for microbiota. Et eksperiment fant endring og oppblomstring av gunstige bakteriearter i tarmsystemet hos rotter som levde under et regime med kalorirestriksjon og periodisk faste. Dette skjedde både for rotter som fikk mye fett, og for rotter som hadde lavt fettinnhold i maten (Zhang et al., 2013).

I de seneste årene har det kommet flere ernærings supplementer og matvarer som er tilsatt probiotiske bakterier. Disse defineres av WHO som mikroorganismer som gir en helsegevinst til vertsorganismen (Pineiro & Stanton, 2007). Disse tilsetningene er svært populære i dag og er gjenstand for mye forskning og debatt. Disse tilsetningene består vanligvis av *Lactobacillus* og *Bifidobacterium*.

I en studie (Park et al., 2013) fant man at administrering av probiotiske kosttilskudd til mus som *lactobacillus* kunne redusere fedme og stoppe vektøkning, minske leptin- og insulinnivåer, og redusere serum kolesterol i forhold til de som fikk en placebo. Forskerne observerte også mindre kronisk inflammasjon i fettvev, som vist ved at man så mindre aktivitet i pro-inflammatoriske gener etter administrering av *lactobacillus*. Andre studier viser lignende resultater (Yadav, Lee, Lloyd, Walter, & Rane, 2013).

I forhold til behandling av enkelte sykdommer har man også begynt å transplantere avføring fra en frisk donor til en som lider av sykdom. Dette er forskning som har vist gode resultater, og som forventes å kunne behandle en rekke mikrobiota-assosierte lidelser som irritabel tarm syndrom og fedme, og potensielt sykdommer som multippel sklerose (Borody, Brandt, & Paramsothy, 2014).

Fysisk aktivitet og mikrobiota. Få studier har undersøkt relasjonen mellom fysisk trening og det menneskelige mikrobiota. En nylig studie viste at rugbyspillere hadde høyere diversitet av micro-organismer enn matchede kontrollgrupper (Clarke et al., 2014). Selv om de trente svært hardt som vist i målinger av plasma kreatin kinase, så hadde rugbyspillerne mindre systemisk inflammasjon og bedre metabolske markører enn kontrollgruppene som var matchet for samme BMI.

I studien observerte man at proteininntak korrelerte høyt med bakteriediversitet blant atletene, som for eksempel konsumerte mye protein fra proteintilskudd som whey, som man vet kan øke insulinsensitivitet og redusere fedme (Belobrajdic, McIntosh, & Owens, 2004; Pal, Ellis, & Dhaliwal, 2010; Tipton & Wolfe, 2004). I studien så man at funnene korrelerte med diett, som var kvantitativt høyere for kalorier fra fett, proteiner, karbohydrater, enn kontrollgruppene. Denne studien er interessant da bakteriediversitet ofte er brukt som en indikator på helse, og som viser at fysisk aktivitet er en potensielt viktig variabel i forhold til mikrobiota og diversitet (Shanahan, 2010).

Det kan være mange grunner til hvorfor atletene viste høyere diversitet av gunstige bakterier. I denne studien så man at atletene hadde høyere inntak av sunne matvarer som frukt og grønnsaker som man vet kan påvirke gunstig bakteriediversitet (Claesson et al., 2012).

En annen mulig grunn til hvorfor fysisk aktive mennesker kan ha økt bakteriell diversitet er gjennom indirekte prosesser som stresslindring, redusert inflammasjon og

optimalisering av en rekke metabolske prosesser som kan påvirke reduksjon av fedme (Evans et al., 2014; Lambert et al., 2015; Swift, Johannsen, Lavie, Earnest, & Church, 2014; Walsh, 2011). Dette er en av flere grunner til hvorfor økt fysisk aktivitet kan beskytte oss mot sykdom.

Mikrobiota, inflammasjon og depresjon. Depresjon er assosiert med økt aktivisering av immunsystemet og inflammasjon (Berk et al., 2013; Maes et al., 1990). Hvordan kan mikrobiota være relatert til depresjon? Som vi har sett så kan redusert diversitet av bakteriearter kan føre til et mindre velutviklet og dysfunksjonelt immunsystem.

Mikrobiota trener immunsystemet fra fødselen slik at den kan gi en beskyttende respons mot en rekke patogene bakterier som inntar kroppen. Som vi har undersøkt så kan en rekke faktorer som kosthold og antibiotika påvirke diversitet og balanse mellom bakterier. Hvis man ikke allierer seg, eller blir eksponert for enkelte bakterier gjennom denne utviklingen, kan dette føre til et dysfunksjonelt og lite variabelt forsvar mot ulike inntrengere. Minsket bakteriediversitet og redusert allianse med en rekke bakterier og immunsystemet kan derfor føre til økt inflammasjon som påvirker hjerne system og kroppen negativt, og potensielt vært en risikofaktor for å utvikle kroniske lidelser (Kaplan, Rucklidge, Romijn, & McLeod, 2015). Denne utviklingen kan føre til økt risiko for lidelser som irritabel tarm syndrom og andre pro-inflammatoriske lidelser som depresjon (Berk et al., 2013; Round & Mazmanian, 2009).

Hvordan kan relasjonen mellom, stress, mikrobiota og immunsystemet påvirke risiko for depresjon? Studier viser at kronisk stress før og etter fødsel kan påvirke mikrobiota over lang tid (Bailey & Coe, 1999; Bailey et al., 2011; Bailey, Lubach & Coe, 2004). Denne interaksjonen mellom inflammasjon, stress og mikrobiota kan være medvirkende årsak til hvorfor tidlig stress øker risiko for mikrobiota- og stressrelaterte lidelser som irritabel tarm

syndrom og depresjon. Et annet interessant funn er at disse lidelsene er høyst komorbide (Knowles, Nelson, & Palombo, 2008; Palma, Collins, Bercik, & Verdu, 2014; Sudo 2014).

Vi kan også se en interaksjon mellom mikrobiota og abnormalitet i en rekke biologiske funksjoner ved å studere mus som er avlet opp i bakteriefrie miljø. I disse musene kan man observere autisnelignende trekk som repetitiv atferd, atferds forandringer som vansker i sosial-kognisjon, abnormal HPA-akse funksjon, og forskjeller i monoamin-nettverk i hjernen (Desbonnet, Clarke, Shanahan, Dinan, & Cryan, 2014; Foster & Neufeld, 2013). Dette eksemplifiserer at bakterier kan ha viktige roller for utvikling og helse.

Administrering av flere probiotiske bakterier kan ha positive effekter på en rekke av disse biologiske og atferdsmessige trekkene (Hsiao et al., 2013). Administrering av probiotika kan minske depressiv og angst-relatert atferd (Bravo et al., 2011), og for eksempel reversere hyperaktivering av HPA-aksen hvis man gir bakterie-fri mus enkelte gunstige bakterietyper som bifidobacterium (Sudo et al., 2004).

Forskning har også vist at man kan gi rotter og mennesker prebiotiske fibre som virker som ernæring for bakterier. Disse fibre som man finner i potetmel og bananer, kan ha en rekke gunstige effekter som påvirker oppregulering av hjerne vekst faktoren BDNF, som ofte er redusert hos mennesker som lider av kronisk stress eller depresjon (Cryan & Dinan, 2015). Konklusivt kan vi si at mikrobiota har vide roller for mange organismers helse og utvikling. Vi kan derfor ikke forstå patofysiologi til en rekke lidelser ved å studere enkeltfaktorer som stress eller immunsystemet alene. Som forskning illustrerer så har immunsystemet, stress og mikrobiota brede og komplekse interaksjons-effekter. Forskningen illustrerer også at disse faktorene kan modifiseres gjennom faktorer som kosthold og fysisk aktivitet og føre til forebygging og behandling av en rekke lidelser som er høyst prevalente i dagens samfunn. Problemet er at svært mange mennesker i dagens samfunn beveger seg lite.

Fysisk Inaktivitet

Stillesittende Atferd

Epidemiologiske undersøkelser viser at mennesker i alle aldersgrupper bruker mye av sin hverdag til stillesittende aktiviteter (Rhodes, Mark, & Temmel, 2012).

Stillesittende atferd er definert som aktiviteter der man bruker 1.0 til 1.5 basal metabolsk rate. Basal metabolsk rate er den energi man trenger for å opprettholde ting som pust, hjerteslag og temperatur. Dette er aktiviteter som er uavhengig fra tid som er brukt til hard, moderat og lett fysisk aktivitet (Pate, O'Neill, & Lobelo, 2008).

Mange mennesker ser på seg selv som aktive, men kan likevel tilbringe store deler av dagen i relativ inaktivitet. I noen studier som eksempelvis Pate, O'Neill og Lobelo (2008) oppfylte flere deltakere krav til moderat fysisk aktivitet, som vil si over 30 minutt med moderat aktivitet i løpet av dagen. I studien observerte man allikevel ingen meningsfulle forskjeller fra tiden som ble brukt til sitting. Mange trente, men var relativt inaktive store deler av dagen ellers.

Sengehvile. Studier på fysisk inaktivitet har vært utført på flere populasjoner. Undersøkelsene begynte med forskere som observerte og studerte mennesker som måtte hvile i en seng over lengre perioder (Bergouignan, Rudwill, Simon, & Blanc, 2011; Saltin, Blomqvist, Mitchell, Johnson, Wildenthal, & Chapman, 1968). Forskere begynte også etterhvert å manipulere betingelser for å studere effektene på aktive mennesker som i en periode har gått med på å hvile over en lengre periode (Thyfault & Krogh-Madsen, 2011).

Disse studiene viste at kronisk kroppslig inaktivitet kontribuerte til en mengde av effekter som redusert muskelmasse, redusert aerobisk kapasitet, og endring i den metabolske funksjonen. Eksempelvis har man funnet at aktiv person som går med på å hvile over en lengre periode viser redusert insulin-sensitivitet etter bare noen timer med stillesitting (Heath et al., 1983). Man har også observert en nedgang i myofibrillær protein syntese (Thomason,

Biggs, & Booth, 1989). Disse forandringene er i seg selv ikke en patologisk reaksjon. Kroppen har behov for perioder med aktivitet og hvile for å opprettholde normal homeostatisk funksjon. Kroppslig inaktivitet kan derimot bli farlig og risikoøkende for en rekke negative utfall hvis stillesittingen og inaktivitet blir kronisk over lengre tid (Levine, 2014).

Forskningsaktiviteten har økt kraftig. Nyere epidemiologiske undersøkelser foreslår at stillesittende atferd medfører økende risiko for hele 35 kroniske lidelser (Booth, Roberts, & Laye, 2012; van der Ploeg, Chey, Korda, Banks, & Bauman, 2012).

Noen studier har estimert at et stillesittende liv med lite fysisk trening og aktivitet øker risikoestimer for å utvikle kroniske lidelser som tykktarm kreft med 41 %, brystkreft med 31 %, hjerteinfarkt med 45 %, hypertensjon med 30 %, osteoporose med 59 %, slag med 60 % og diabetes type 2 med 50 % (Katzmarzyk, Janssen, & Ardern, 2003). Utviklingen av en av disse lidelsene vil også gi en additiv risiko for og utvikle andre kroniske sykdommer.

Sitting og moderne miljø. Det er estimert at folk i ulike populasjoner bruker over 55 % av deres daglige tid til stillesittende aktiviteter som for eksempel på jobb eller foran tv-apparatet (Matthews et al., 2008). Sammenfattende studier viser korrelasjon mellom denne sittingen og økt morbiditet (Booth, Roberts, & Laye, 2012; van der Ploeg, Chey, Korda, Banks, & Bauman, 2012). Denne inaktiviteten blir også et stort problem når den akkompagneres av et høyt kaloririkt matinntak, og for eksempel økt alkoholkonsum. Dette kan være noen av faktorene til hvorfor mange av verdens samfunn sliter med økt fedmenivå i befolkningen (Pearson & Biddle, 2011).

TV og datamaskin. I mange samfunn bruker man relativt mye tid av hverdagen til skjermbaserte medier som TV. Uavhengig av fysisk aktivitetsnivå i livet, så viser mange studier at tv-tid er assosiert med metabolske risiko-faktorer som kan øke risiko for fedme og

metabolsk syndrom (Dunstan et al., 2005; Edwardson et al., 2012; Jakes et al., 2003; Hamilton, Hamilton, & Zderic, 2007). TV-titting er også assosiert med utvikling av diabetes type 2 (Hu et al., 2001).

I en metaanalyse fant eksempelvis Grøntved og Hu (2011) en 20 % økning i risiko for diabetes hvis man så på tv mer en 2 timer hver dag. Andre systematiske oversiktsanalyser har også rapportert en sterk assosiasjon mellom stillesittende atferd, tv titting og diabetes type 2 hos voksne. Økning i risiko var også uavhengig av fysisk aktivitetsnivå ellers (Proper, Singh, van Mechelen, & Chinapaw, 2011; Thorp, Owen, Neuhaus, & Dunstan, 2011; van Ueffelen et al., 2010). Inaktivitet er ikke bare assosiert med metabolske syndrom som diabetes type 2, men også for lidelser som involverer en rekke fysiologiske systemer. I en metaanalyse fant eksempelvis Ford og Caspersen (2012) at over 2 timer med stillesitting førte til en økning i 5-17 % risiko for kardiovaskulære sykdommer.

Stillesitting og økonomiske kostnader. Studier illustrerer at total sittetid kan føre til en rekke negative konsekvenser. En spesielt stor risiko ved å være svært inaktiv er vektøkning, og som vi har observert øker systemisk inflammasjon og risiko for en rekke lidelser.

Fedme og andre metabolske syndromer er problemer som tærer på mange av verdens helsebudsjetter, da en relativt stor andel av budsjetter går med på å behandle disse høyst preventive lidelsene eller lidelser som er assosiert med dem (Cawley & Meyerhoefer, 2012; Finkelstein, Trogon, Cohen, & Dietz, 2009).

Diabetes type 2 er eksempelvis assosiert med fedme og er en svært økonomisk dyr lidelse. Den amerikanske diabetes assosiasjonen (2013) viste at over 240 billioner dollar ble brukt i 2012 for å behandle denne lidelsen. Fedme og diabetes type 2 er også assosiert med en rekke variabler som tapte arbeidsdager og muskelskjelettplager på jobben (Finkelstein, Fiebelkorn, & Wang, 2005; Østbye, Dement, & Krause, 2007; Ricci & Chee, 2005).

Barndom og ungdom. Fysisk inaktivitet blir også studert i en rekke alderstrinn.

Fysisk inaktivitet i barndommen er relatert til lavere resultater på nevropsykologiske tester og dårligere akademiske resultater (Castelli, Hillman, Busk, & Erwin, 2007; Chomitz et al., 2009; Buck, Hillman, & Castelli, 2008; Sibley, & Etnier, 2003).

Lignende studier viser at de samme resultatene kan være tilstedeværende for unge voksne (Pereira et al., 2007; Stroth et al., 2010). Studier viser også at inaktivitet er relatert til lavere nivåer av lykkefølelse hos eldre barn og ungdommer, mens de som er mer aktive viser høyere nivåer på lignende mål (Costigan, Barnett, Plotnikoff, & Lubans, 2013; Ekeland, Heian, Hagen, Abbott, & Nordheim, 2004; Gapin, Labban, & Etnier, 2011). For de aller minste barna finnes det færre forskningsrapporter. Noen studier peker på at samme type negative funn gjelder for de yngste barna. I disse studiene finner man positive funn i forhold til økt fysisk aktivitet. Og en rekke funn for de som er mer inaktive (Leblanc et al., 2012; Timmons et al., 2012).

Eldre. Sitting er assosiert med en rekke negative utfall for eldre mennesker. Aldring er eksempelvis assosiert med redusert kardiorespiratorisk, kardiovaskulær og skjelettmuskel-funksjon. Forskning antyder at noen av disse forandringene kan komme av at eldre bruker mye av sin tid på stillesittende atferd og er mindre aktive enn yngre mennesker (Pollock et al., 1997; Trappe et al., 2013). Sammenlignet med andre aldersgrupper, så viser eksempelvis eldre i personer i alderen fra 50-60 år langt mer stillesittende atferd enn yngre grupper (Davis et al., 2001). I en annen studie fant man at personer over 60 år brukte hele 80 % av tiden sin til stillesittende atferd (McLennan & Podger, 1998).

Flere av disse studiene brukte objektive målemetoder, mens mange andre studier bruker selv-rapportering. Selv-rapport av egen atferd i forhold til fysisk aktivitet kan være problematisk i generelle populasjoner, siden folk kan overestimere tiden de bruker på aktivitet (Sallis & Saelens, 2000). Forskning viser også at eldre som er fysisk aktive er langt

mer fornøyde med livet enn mindre aktive mennesker i samme alderstrinn (McAuley, & Rudolph, 2010; Teychenne, Ball, & Salmon, 2008, 2010).

Mental helse. Observasjonelle studier har også demonstrert at kronisk stillesitting har konsekvenser for mental helse, og da spesielt i forhold til tiden som blir brukt til skjermbasert underholdning som TV (Atkin, Adams, Bull, & Biddle, 2012; Hamer, Stamatakis, & Mishra, 2010; Lucas et al., 2011; Sanchez-Villegas et al., 2008; Teychenne, Ball, & Salmon, 2010; Teychenne, Ball, & Salmon, 2010). Assosiasjonen mellom skjerm-tid og mental helse som depresjon er også funnet hos barn og ungdommer (Costigan, Barnett, Plotnikoff, & Lubans, 2013; Hoare, Skouteris, Fuller-Tyszkiewicz, Millar, & Allender, 2013; Tremblay et al., 2013).

En stor bruk av videospill og internet øker eksempelvis risiko for å oppleve ensomhet, aggresjon og redusert oppmerksomhet, samt økt risiko for psykiatriske lidelser som depresjon, angst, og ADHD symptomer (Thomee, Eklof, Gustafsson, Nilsson, & Hagberg, 2007).

I studier der man analyserer daglige sittevaner hos folk, så viser resultater at inaktivitet og forlenget sitting øker risikoen for depresjon med 47 %, som i en studie av 9000 kvinner fra alderen 50-55 (van Uffelen et al., 2013). Denne økningen ble observert hos kvinner som satt mer enn 7 timer iløpet av hverdagen. I samme studien så man en tredoblet høyere risiko for depresjon for de som nesten ikke gjorde noe fysisk aktivitet i løpet av dagen.

I en lignende studie studerte forskerne de daglige vanene til 3367 australske arbeidere (Kilpatrick, Sanderson, Blizzard, Teale, & Venn, 2013). I denne studien så man at sitting mer enn 6 timer i løpet av en dag økte risiko for psykologiske problemer sammenlignet med de som satt mindre enn 3 timer. Disse resultatene ble også vist uavhengig for hvor mye aktivitet man gjorde utenfor jobben. I en studie på 25000 arbeidere i England, fant man at de som

brukte mer enn fem timer foran datamaskinen på jobb, også hadde større sannsynlighet for å føle seg deprimert, ha søvnproblemer, angst, og for å føle seg mindre motivert til å komme på arbeidet (Nakazawa et al., 2002).

Hvilke effekter har inaktivitet på kroppen? Det finnes flere grunner til hvorfor fysisk inaktivitet og sitting kan være ugunstig for kroppen. Menneskekroppen har behov for fysisk aktivitet som optimaliserer og vedlikeholder en rekke fysiologiske systemer. Aerobiske aktiviteter som å løpe eller gå, vedlikeholder metabolismen til å gi energi samtidig som det kardiorespiratoriske system som blant annet opprettholder sirkulasjon i kroppen. Fysisk aktivitet og bevegelser som gir stimulus til muskler vedlikeholder styrken og funksjoner til muskler og skjelett (Bove, 2014).

Når man sitter bruker kroppen relativt lite energi. Hvis man gjør relativt lette aktiviteter som å gå eller stå, bruker kroppen mer energi, og brenner langt mer kalorier (Arizona State University, 2011). For eksempel så vil det å gjøre relativt lette aktiviteter mens man står, som å bevege på beinene og armene, kunne øke metabolsk energi og kaloriforbruk med hele 94 % (Levine, Schlessner, & Jensen, 2000).

Lett aktivitet vil også kunne ha en rekke gunstige muskulære og metabolske effekter og kunne bidra til å opprettholde helse over tid (Hamilton, Hamilton, & Zderic, 2007; Hamilton, Healy, Dunstan, Zderic, & Owen, 2008; Levine et al., 2005; Levine, Vander Weg, Hill, & Klesges, 2005; Tremblay, Eslinger, Trembley, & Colley, 2007; Zderic, & Hamilton, 2006).

Når man sitter over lengre perioder vil også blod fra inaktive muskler i lavere kroppsdeler ikke bli presset opp effektivt nok, og derfor kunne minke blodtilførsel videre som resultat. Dette kan ifølge studier føre til farlige syndromer som trombose (Healy, Levin, Perrin, Weatherall, & Beasley 2010; Hitos et al., 2007).

Risiko for kardiovaskulære problemer er assosiert med lipoprotein lipase (LPL).

Inaktive skjelettmuskler produserer mindre LPL (Bey & Hamilton, 2003). LPL er med på å regulere kolesterol og triglycider og finnes i muskelvev og fettvev (Borensztajn, Rone, Babirak, McGarr, & Oscai, 1987; Camps, Reina, Llobera, Vilaro, & Olivecrona, 1990).

LPL korrelerer også med HD-lipoprotein (HDL), som for eksempel korrelerer med høyt fysisk aktivitetsnivå (Kantor et al., 1984). Et høyt nivå av både HDL og LPL vil kunne hjelpe regulering av farlige triglycider og kolesterol nivåer, og vil også kunne regulere lipoproteiner som er assosiert med diabetes (Bey & Hamilton, 2003; Hamilton, Etienne, McClure, Pavey, & Holloway, 1998).

Stillesitting og inaktivitet øker risiko og kan være kausativt for fedme (Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003; Levine et al., 2008). I en studie gav forskerne forsøkspersoner en diett med 1000 ekstra kcal om dagen over deres normale kaloriinntak. Dette inntaket førte til en gjennomsnittlig reduksjon av fysisk aktivitet, for de som fikk disse ekstra kaloriene. Forsøkspersonene i eksperimentgruppen ble gjennomsnittlig mer inaktive enn det de hadde vært når de hadde deres normale kaloriinntak (Levine et al., 2008).

Dette er en interessant studie siden mange mennesker konsumerer mer kalorier enn kroppen har bruk for, det kan derfor være en faktor som forklarer hvorfor økende stillesitting har en relasjon med helse og sykdom. Klarer man og motstå tendensen til å spise mer en man har behov for, korrelerer dette også med mer fysisk aktivitet (Levine, Eberhardt, & Jensen, 1999).

Kulturelle livsstilsendringer. Mennesker har ikke alltid vært like fysisk inaktive som vi er nå. Anatomisk moderne mennesker (*homo sapiens*) ble først oppdaget som fossiler i Afrika for over 195 000 år siden (Lieberman, 2013; Ruvolo et al., 1993). Mennesker hadde sammen med en rekke andre hominider som *homo erectus* evolusjonære tilpasninger som gjorde oss født til en aktiv livsstil (Lieberman, 2013). Som bipedale tobente skapninger koloniserte enkelte menneskeaper alle verdens kontinenter utenom Antarktis. Overlevelse i

mange av naturens lite hospitable miljøer, må ha ført med seg en sterk og aktiv kropp som var godt nok rustet for alle de stressorer og farer som disse landskapene hadde i seg.

Tradisjonelt levde forfedrene til moderne mennesker i lang tid som jegere og sankere. Dette var en aktiv livsstil som tradisjonelt var assosiert med mye fysisk aktivitet (Carrier et al., 1984; Malina & Little, 2008). Denne livsstilen har ifølge flere forskere ledet til en tilpasning og seleksjon for aerobisk kapasitet og en fysisk aktiv livsstil (Raichlen, Armstrong, & Lieberman, 2011). Tidligere menneskers livsstil førte med seg evolusjonære tilpasninger. Vi utviklet også en stadig større hjerne som resulterte i langt større kalorikrav som man fant gjennom sanking og jakting av dyr, planter, og et behov for ernæring med høy kvalitet (Kaplan, Hill, Lancaster, & Hurtado, 2000). Disse forfedrene fikk de meste av kaloriene sine fra kjøtt, fisk, organer, frukt, bær og grønnsaker (O'Keefe & Cordain, 2004). Arkeologiske funn tyder også på at de var i god fysisk form, og hadde lite tegn til mange kroniske sykdommer som man ser i dag (Eaton, Konner, & Shostak, 1988).

Agrikultur. For omkring 11000 år siden skjedde det store omveltninger i verden. Disse endringene markerte en historisk skillelinje fra fortidens levevaner. Helt uavhengig så utviklet tre forskjellige geografiske områder agrikultur, som er forståelsen for hvordan man kunne dyrke mat som hvete og rug. Fra denne utviklingen gikk det lite tid før vi fikk større samfunn og en tettere befolkningsvekst (Diamond, 2012; Diamond & Ordunio, 2005)

Fossiler fra denne tiden peker på at mange mennesker hadde mindre ben-masse og var kortere i vekst enn tidligere forhistoriske mennesker (Lieberman, 2013). Denne endringen kan ha vært preget av kulturelle endringer, og at vi skiftet eldgamle livsstilmønstre og at vi baserte oss på et mer ensidig kornbasert kosthold som kunne gi essensielle vitamin og mineralmangler (Diamond, 2012). Arkeologiske og antropologiske studier peker også på at mennesker opplevde langt flere sykdomstyper enn mennesker gjorde tidligere. Dette kan komme av at vi begynte å leve tett med dyr og avfallsprodukter som gir høyere risiko for

parasitter og infeksjoner.

Den vestlige livsstil. I dag har vi over 7 milliarder mennesker i verden og står ovenfor en enorm befolkningsvekst (Gerland et al., 2014). Vi har en rekke populasjoner der mange lever på ulike måter. Men som etter hvert blir mer like og tar etter et vestlig levemønster. Bare et fåtall samfunn lever tradisjonelt som jegere og sankere i dag (Diamond, 2012).

Mye av verdens befolkning tar etter den vestlige livsstilen og migrerer inn til byer (Diamond, 2012). Disse industrialiserte samfunnene er preget av industri, og har vært med på å heve levestandarden for mange. Mange moderne samfunn er også preget av fysisk inaktivitet og høyt matkonsum som følge av kontorbaserte jobber, industri-utvikling, transport og skjermbasert underholdning. Dette er faktorer som bidrar til økte nivåer av fedme og ikke-smittebærende sykdommer (Diamond, 2012; Lee & Daly, 1999). Det er denne livsstil som forskere oftest har studert i forskning på stillesittende aktivitet.

Tilpasset for aktivitet. Flere forskere poengterer at menneskets metabolisme og genetik ble selektert i en tid da høy daglig aktivitet var norm (Booth, Gordon, Carlson, & Hamilton, 2000). Den vestlige livsstilen står i markant forskjell fra tiden da vår fysiologi og metabolsk funksjon utviklet seg (Diamond, 2012). Det er trolig flere årsaksfaktorer til det høye gjennomsnittlige nivået av inaktivitet og sitting. Samfunnet har endret seg drastisk fra tiden mennesker levde som jegere og sankere. Den industrielle revolusjonen endret samfunnet. Vi har nå et økt mekanisert og industrielt samfunn som gjør at mennesker ikke lenger trenger å bruke krefter til ting de gjorde før. Eksempelvis ville en gjennomsnittlig amerikansk kvinne på tidlig 1900-tallet bruke over 7 timer i uken på vasking av klær, mens hele 44 timer i uken ble brukt til matlaging og rydding av kjøkkenredskaper (Dyson, 2000; Putnam, 2000).

Mange slike aktiviteter har nå blitt overtatt av tekniske redskaper som sparer tid og kroppen for aktivitet. Disse, sammen med andre tekniske nyvinninger har gjort at vi beveger

oss langt mindre enn før. Dette er en kulturell utvikling som trolig påfører samfunnet negative helsemessige konsekvenser (Mirowsky, 2011; Brownson, Boehmer, & Luke, 2005). Vi kan også observere endringer i kosthold. Mange samfunn i dag er for eksempel preget av høyt matkonsum. Dette kan eksemplifiseres som høyt sukkerkonsum, høyt inntak av enkle karbohydrater og matvarer fra industriell produksjon som inneholder høye nivåer av ernæringskomponenter som salt, hvete og sukker (Diamond, 2012; Isganaitis & Lustig, 2005; Popkin, 2005; Prentice & Jebb, 1995, 2003; Stanhope & Havel, 2008). Disse variablene har sammen med flere faktorer forårsaket at mennesker i industrialiserte land bruker langt mindre energi, og inntar mer kalorier gjennomsnittlig enn mennesker før.

Evolusjon. Alle dyrearter er tilpasset til spesifikke miljømessige betingelser. Det som karakteriserer alle levende vesener er at de har utviklet seg gjennom evolusjon og en naturlig seleksjon som følge av seleksjonspress. Darwins evolusjonsteori (1859) postulerte at trekk som bidrar til overlevelse har stor sannsynlighet for å bli ført videre gjennom slekt. Noen av disse trekkene kan etterhvert bli evolusjonære tilpasninger. Menneskehjernen har for eksempel brukt lang tid til å bli det den er i dag. Vi har mange neokortikale områder til felles med andre pattedyr som viser at vi alle stammer fra felles stamfedre (Brodman, 1960). En faktor som skiller menneskehjernen fra andre dyr, er at den er proporsjonalt stor i forhold til kroppsstørrelse. Vi har blant annet anatomisk særegen vekst i prefrontal cortex. Frontal cortex er en hjerneregion som blant annet består av et stort nettverk som binder sammen limbiske regioner med hjernens motoriske og perseptuelle områder (Goldman-Rakic, 1995; Passingham, 1993).

Vi har svært mange forbindelser i hjernen, og vi har en hjernebark som overgår alle andre dyr i kompleksitet. Denne kompleksiteten kommer av et ekstremt stort antall motoriske og sensoriske forbindelser i neocortex. Noen forskere tror at disse komplekse forbindelsene gjør at vi kan tenke og ha komplekse kognitive funksjoner (Kaas, 1999, 2000).

Hjernen inneholder også endel kompromisser. Dette kan illustreres gjennom hvorfor vi har gener som øker risiko for enkelte sykdommer som schizofreni og Alzheimers (Burns, 2006; Gatz et al., 2006). Et problem med å konkludere noe om disse genes betydning, er at gener kan ha flere funksjoner som kalles genetisk pleiotropi. Et gen eller gener kan for eksempel ha relative bidrag tidlig i livet, men ha negative konsekvenser senere når man eksempelvis befinner seg over reprodusiv alder. Disse genene kan også være selektert i miljø som organismen tilpasset seg i. Et interessant poeng er at vi tilpasset oss for et miljø hvor vi hadde langt mindre forventet levealder enn i dag.

Ifølge genetisk pleiotropi kan derfor trekk, funksjoner og fysiologiske strukturer bli ført videre gjennom evolusjon, fordi de kan ha både positive og negative fordeler avhengig av miljøene disse blir uttrykt i. Menneskekroppen og individuell variasjon vil derfor alltid være sterkt influert av miljø, og hvor langt vekk det miljøet vi bor i, er fra det miljøet vi er tilpasset for. Forandrer dette miljøet seg, som for eksempel fra omgivelser vi er tilpasset for, vil også genes relative verdi og funksjoner kunne forandre seg og kunne uttrykkes på forskjellige måter. Denne komplekse relasjonen mellom tilpasning, gener og miljø, er derfor svært kompleks og spesielt vanskelig å forstå når vi befinner oss langt vekk fra de typene naturlige miljø vi først utviklet oss i.

Noen forskere tror at menneskets hjerne utviklet seg til moderne form i tiden Pleistocene, for omkring over 100 000 år siden. Gjennom denne tiden må enkelte miljøelementer ha holdt seg relativt stabile, og ut ifra en rekke studier og funn kan man hevde at vi tilnærmet har den samme hjernen idag som da (Diamond, 2012; Hublin, Neubauer, & Gunz, 2015). Hjernen og kroppen kan derfor sies å være tilpasset til enkelte miljøinnflytelser og atferder som ga overlevelse og reprodusiv suksess for flere tusen år siden.

Dette kan være noen av årsakene til at en mismatch som fysisk aktivitetsnivå fører til

så mange negative effekter for moderne mennesker. Vi har en kropp og hjerne som er tilpasset for et for et liv med mye fysisk aktivitet og andre typer innflytelser som mennesker møter på en annen måte idag. Det finnes utvilsomt geografisk og atferdsmessig variasjon i hvordan forhistoriske mennesker levde og utviklet seg i, noe som også vil gjøre at brede generaliseringer om evolusjon og tilpasninger kompleks og vanskelig. Allikevel kan vi hevde at det finnes så store forskjeller mellom dagens og forhistoriens aktivitetsnivå, at det må ha ført med seg problemer for dagens inaktive mennesker.

Evidens for fysisk aktivitet og effekter på genuttrykk kommer fra nye epigenetiske studier. I en studie (Lindholm et al., 2014) målte man hva som skjedde når deltagere brukte et ben til 54 minutters sykkelturer. Det andre benet ble brukt som kontroll. Som resultat fant man en epigenetisk forandring i tusenvis av gener i det aktive beinet. Mange av disse genene kontrollerte metabolske og inflammatoriske prosesser. Man fant også en nedgang i metylasjon i regioner som ble assosiert med økt inflammasjon. Metylasjon er en prosess som kan bidra til hvilke gener som skal slåes av eller på. Denne studien gir indikasjon på at fysisk aktivitet medfører gunstige genetiske effekter som blir utløst av gitte omstendigheter.

Evnen til å få tak i mat og til å forandre maten til en stødig matkilde, var også egenskaper som på den tid ble selektert og må ha vært en sterk faktor i forhold til evolusjonær seleksjon (Eaton & Konner, 1985). Hjernen, kroppen og det kollektive genomet må derfor ha blitt tilpasset for et relativt høyt aktivitetsnivå for å fungere optimalt, og ført til tilpasning for enkelte preferanser i forhold til kosthold og frekvens i mat-inntak (Astrand & Rodahl, 1986; Cordain, Gotshall, Eaton, & Eaton, 1998). Studier på fysisk bevegelse viser også at bevegelse aktiverer en stor andel hjernestrukturer. Kroppens muskulatur og en rekke hjernestrukturer må derfor jobbe sammen for å koordinere aktivitet når man eksempelvis løper hardt (Vissing, Anderson, & Diemer, 1996). I hjerneforskning kan vi eksempelvis observere at pyramidale nevroner i hippocampus og assosierte internevroner aktiveres i

frekvens hos rotter i takt med intensitet av løping (Czurkó, Hirase, Csicsvari, & Buzsaáki, 1999). Hjerneutvikling, plastisitet og funksjonalitet vil derfor henge nøye sammen med fysisk bevegelse.

Fysisk Aktivitet

Trening og Helse

Til nå har vi rettet fokus mot et par viktige fellesfaktorer i patofysiologien til en rekke ulike kronisk lidelser, som stadig flere mennesker lider av idag. Kronisk inflammasjon, stress og inaktivitet er faktorer som kan forebygges ved å øke fysisk aktivitet. Fysisk aktivitet kan ikke bare forebygge lidelser, men også bidra til optimal funksjon av kropp og hjerne (Prakash, Voss, & Erickson, 2015).

Forskning på fysisk aktivitet er en voksende forskningskultur innenfor etablerte felter som epidemiologi, nevrovitenskap, treningsfysiologi, psykologi, helsepromotering, medisin og ernærings vitenskap. Denne interdisiplinære forskningen er med på å vise at fysisk aktivitet og regelmessig trening kan være den mest optimale medisinen vi har for hjerne og kroppsfunksjon.

Hva er fysisk trening? Fysisk aktivitet og trening leder til komplekse forandringer i kroppen. Disse effektene er medierte av trenings-variabler som volum, intensitet, sekvens, type aktivitet og frekvens (McArdle, Katch, & Katch, 2010). I forskning grupperer man ofte treningsaktivitet innenfor aerob trening og anaerob trening. Ved aerob trening prøver man å øke sin kardiovaskulære utholdenhet gjennom koordinert aktivitet av flere muskelgrupper. Aerob trening bruker ikke mer oksygen enn man kan ta inn i kroppen. Dette kan gjøres ved aktiviteter som å jogge eller sykle. Disse aktivitetene bruker mer energi enn ved stillesitting (Wilmore & Knuttgen, 2003).

Anaerob trening er av kortere tidslengde enn aerob trening. Man bruker mer oksygen enn kroppen kan ta inn, og er derfor ofte gjort i høy intensitet. Anaerob trening styrker blant

annet skjelettmusklene eksempelvis gjennom styrketrening eller sprint-intervaller (Wilmore & Knuttgen, 2003). Skjelettmusklene er et av de største organ i kroppen og er nødvendig for funksjoner som kroppsholdning, pust og bevegelse. Skjelettmusklene er også influert av musklens kontraksjoner og er i seg selv et sekretorisk organ som produserer myokiner og andre peptider. Disse er svært viktige for kroppens funksjon (Pedersen & Febbraio, 2012).

Fysisk trening har en rekke effekter på kroppen. Dette kan være effekter som økt lungekapasitet og forbedring av kroppens sirkulatoriske system. Fysisk trening kan også forbedre kroppens evne til å transportere oksygen til ulike kroppsdelene, brenne kalorier, styrke hjertemusklatur og nedregulere en rekke biologiske variabler som serum kolesterol.

Fysisk aktivitet reduserer mortalitet og morbiditet. I epidemiologiske undersøkelser på fysisk aktivitet og trening forsker man ofte longitudinelt på forskjellige faktorer i menneskers livsstil som bidrar til økt eller redusert helse. Ifølge noen forskere har man opptil 30 % redusert risiko for å dø av alle årsaker hvis man har et høyt nivå av fysisk aktivitet (Katzmarzyk et al., 2013). Redusert risiko for sykdom og død har også blitt funnet for de med høyere kondisjons-nivå (Kampert, Blair, Barlow, & Kohl, 1996).

Disse effektene kan være et resultat av at man reduserer risiko for tidlige dødsfall og forebygger utvikling av en rekke kroniske lidelser som hjertesykdom, demens, kreft, diabetes, fedme og depresjon med fysisk aktivitet (Bailey, 2006; Behrer, Erickson, & Liu-Ambrose, 2013; Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

Fysisk aktivitet minsker risikofaktorer for sykdom. Det finnes flere ulike grunner til hvorfor fysisk aktivitet kan forebygge mot sykdommer. En studie som målte helseopplysninger til 622897 mennesker viste at regelmessig moderat til hard trening over 150 minutter i uken var assosiert med lavere blodtrykk og plasma glucose nivå. Disse er begge risikofaktorer for utvikling av en rekke lidelser som hypertensjon og diabetes type 2 (American Diabetes Association, 2014; Rohm Young et al., 2014).

I en studie (Nordin, Done, & Traustadottir, 2014) fant man at en enkel treningsrunde med 45 minutters sykling økte kroppens antioksidanter. Dette resulterer i at kroppen har en økt evne til å håndtere oksidativt stress og inflammasjon. Denne responsen var ikke like sterk blant eldre mennesker over 50. Ifølge forskerne måtte eldre mennesker bruke mer tid til trening enn yngre deltakere for å oppnå den samme responsen.

Fysisk aktivitet hos eldre. Studier viser at fysisk aktivitetsnivå er en prediktor for kognitiv helse i den aldrende befolkningen (Middleton, Barnes, Lui, & Yaffe 2010; Sofi et al., 2011; Yaffe et al., 2009). Flere av disse studiene bruker et relativt stort antall deltakere og kan derfor skille ut mulige tredjevariabler som røyking, sosioøkonomisk nivå og demografi.

I en sammenfattende analyse av prospektive epidemiologiske studier, fant forskere over 38 prosents reduksjon av risiko for kognitiv nedgang hos eldre mennesker som var svært og moderat fysisk aktive (Sofi et al., 2011).

Mange eldre mennesker sliter med skjørhet i ledd og muskler. En prospektiv studie av 700 pensjonerte mennesker viste at skjørhet var assosiert med økt sjanse for å utvikle kognitive problemer. Studien viste en relasjon mellom skjørhet og funksjonell nedgang i ulike hjernesystemer. Denne nedgangen førte til kognitiv svekkelse i egenskaper som arbeidsminne, visuospatielle evner, semantisk og episodisk hukommelse. I studien målte man fysiske karakteristikk både før og etter en tolv-års periode. Forskerne målte variabler som kropps-komposisjon, gripestyrke, tretthet og hvor lang tid man brukte på å spasere en lengde. Kognitive funksjoner var målt for hvert år. I slutt-undersøkelser var skjørhet assosiert med risiko for kognitive problemer. Disse funnene illustrerer hvor viktig det er for mennesker å opprettholde fysisk aktivitet og trening gjennom livet (Boyle, Buchman, Wilson, Leurgans, & Bennett, 2010).

En studie målte bevegelighet og gå-effektivitet hos mennesker over 65 år. Resultatene viste at de som jogget 30 minutter over 3 ganger i uken hadde en mer effektiv gange og

brukte mindre energi enn andre eldre mennesker. Menneskene som hadde den mest effektive gangen hadde en like effektiv gange-bevegelighet som mennesker i 20 årene. Dette er et viktig funn, da minsket bevegelighet er assosiert med økt risiko for en rekke lidelser hos eldre mennesker (Ortega, Beck, Roby, Turney, & Kram, 2014).

I en studie (Berryman et al., 2014) sammenlignet man grupper av eldre mennesker på 62-84 år som enten trente styrke og utholdenhet, eller utførte trening der man øvde seg på koordinasjon, ballspill og balansering. Forskerne observerte at alle gruppene hadde en forbedret kognitiv funksjon. Disse resultatene viste seg også hos en tredje gruppe som bare gjorde lette aktiviteter hjemme men som ikke trente ellers. Til tross for at alle gruppene viste gunstige effekter, så kom gruppene som trente regelmessig i bedre kondisjon når man målte variabler som maksimalt oksygen opptak, styrke og kropps komposisjon.

Studier på fysisk aktivitetsnivå har en rekke korrelasjoner med nevropsykologiske funksjoner (Sofi et al., 2011). I epidemiologiske spørreundersøkelser korrelerer eldre menneskers selv-rapporterte aktivitetsnivå med bedret generell kognitiv fungering (Etgen et al., 2010), episodisk hukommelse (Sabia et al., 2009), eksekutiv kontroll og prosesseringshastighet (Chang et al., 2010; Stewart et al., 2003).

I en sammenfattende analyse av litteraturen på treningsintervensjoner, viste Colcombe og Kramer (2003) at regelmessig trening hadde spesielt gunstige effekter på eksekutive prosesser som er assosiert med hjerneområder som prefrontal cortex.

Studier på aldring og kognitiv nedgang understøttes av hjerneavbildning. Disse studiene viser at fysisk aktivitet og regelmessig trening, kan begrense tap av hjernemasse i enkelte hjerneregioner som prefrontal cortex og temporale områder som er normalt ved aldring (Erickson et al., 2010; Rovio et al., 2010).

Fysisk aktivitet hos eldre minsker også risiko for å utvikle lidelser som Alzheimers og demens (Buchman et al., 2012; Daviglius et al., 2011; Hamer & Chida, 2009). Fysisk

aktivitet har også vist seg og ha en gunstig effekt på livskvalitet for de som allerede har demens eller Alzheimer (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, & Petersen, 2011; Forbes, Thiessen, Blake, Forbes, & Forbes, 2014).

Trenings-intervensjoner har også gode effekter for mennesker med Parkinsons sykdom (Murray, Sacheli, Eng, & Stoessl, 2014) og mennesker med milde kognitive problemer (Gates, Singh, Sachdev, & Valenzuela, 2013). Fysisk trening har også vist seg å ha en preventiv effekt i forhold til å utvikle osteoporose (Gutin, Barbeau & Yin, 2004).

Et mindre antall studier har blitt utført på yngre voksne. Det er debattert hvorvidt de samme typer positive resultater gjelder for denne aldersgruppen (Stroth et al., 2010, 2009).

Til tross for et mindre antall studier på yngre voksne, så viste en sammenfattende analyse av studier at alder ikke nødvendigvis modererte effekter av fysisk aktivitet og trening på kognitive funksjoner (Smith et al., 2010).

Fysisk aktivitet hos barn og ungdom. I en sammenfattende studie på barn og ungdom fant forskerne at fysisk aktivitetsnivå var assosiert med bedre resultater på verbale tester, matematiske tester, akademiske resultater og perseptuelle evner (Sibley & Etnier, 2003). Disse resultatene viser at fysisk aktivitet bør være en sentral del av hverdagen for både eldre og yngre mennesker.

Andre lignende og nyere sammenfattende studier viser at fysisk aktivitet korrelerer med akademiske resultater, økt kognisjon og gunstige psykososiale variabler (Fedewa & Ahn, 2011; Lees & Hopkins, 2013). I en studie der forskerne målte barn som hadde god og dårlig kondisjon viste resultatene en positiv assosiasjon mellom kondisjonsnivå og nevropsykologiske funksjoner for oppmerksomhet og inhibitorisk kontroll (Hillman, Buck, Themanson, Pontifex, & Castelli, 2009).

Studier viser også at fysisk aktivitet kan være gunstig for barn som sliter med oppmerksomhet. I en studie fant man blant annet reduksjon av ADHD symptomer hos unger

som ble tilbudt og deltok i aerob trening før skolen startet (Smith et al., 2014). En annen studie viste også gunstige effekter ADHD- relaterte symptomer hos unger rett etter trening (Pontifex et al., 2013).

I studier som ser på lang-tids virkning av trening og atferd hos barn og unge, har man funnet en bedring i faktorer som tilbakemelding fra lærer, motoriske evner og respons inhibisjon (Smith et al., 2012). I en studie undersøkte forskere barn som hadde 3 sesjoner med trening i uken over 10 uker. Denne studien viste at trening var assosiert med forbedring i auditorisk oppmerksomhet, på nevropsykologiske tester, på motoriske evner og på foreldres bedømmelse av barnas atferd (Verret, Guay, Berthiaume, Gardiner, & Béliveau, 2010).

For barn og ungdommer i skolen viser fysisk aktivitet og gymundervisning en assosiasjon med reduserte nivåer av angst, depresjon og stress. Barnene viser også bedre tilpasning og sosial integrasjon (Hassmen, Koivula, & Uutela, 2000).

Studier viser også at barn og ungdommer som trener frekvent har bedre holdninger til skolegang (Marsh & Kleitman, 2003) og bedre selv-effektivitet, er relatert til utføring av helsefremmende atferd (Bandura, 1977).

Gymundervisning og deltagelse er også assosiert med økning i selvtillit og bedre akademiske resultater (Bailey, 2006; Kleiber, & Roberts, 1981; Sallis, McKenzie, Kolody, Marshall, & Rosengard, 1999). Økt gymundervisning er også assosiert med bedre konflikt resolusjon og lederskapsevner (Sharpe, Brown, & Crider, 1995).

Ungdommer som er mer fysisk aktive enn andre, viser også bedre reaksjonsevner og nøyaktighet i kognitive tester. Disse funnene kan assosieres med akademiske resultater. Noen studier viser at økning i gymundervisning fremfor økning i akademiske fag resulterer i bedre akademiske resultater (Sallis et al., 1999). Studier viser at diabetes type 2 er mindre prevalent hos ungdommer som trener. De samme ungdommene viser også lavere gjennomsnittlig blodtrykk (Gutin, Barbeau & Yin, 2004).

De ovennevnte studier på barn og ungdommer i skolen viser seg å være svært positive til trening og fysisk aktivitet. Allikevel følger bare 50 % av 15 åringer WHO sine retningslinjer for fysisk aktivitet. Disse retningslinjene er minimum 1 time daglig fysisk aktivitet. Studier viser at ungdommer blir mindre aktive med årene (Andersen et al., 2008; Conner & Norman, 2005). En god grunn for å få den yngre populasjonen til å bevege seg mer er at forskning viser at helsemessig atferd som blir lært tidlig har mye å si for senere helseatferd. Denne atferden har sannsynlighet for å vedlikeholdes (Bailey, 2006). Derfor bør det rettes sterkere fokus på barns nivå av fysisk aktivitet i skolen.

Fysisk aktivitet og mentale lidelser. En studie viste at schizofrene som deltar i ukentlig trening hadde bedre livskvalitet, bedre søvnmønstre og bedre daglig funksjonsnivå (Faulkner & Sparkes, 1999). Trening og fysisk aktivitet kan føre til en bedring i negative og positive symptomer som man ofte observerer hos personer med schizofreni (Beebe et al., 2005). Studier viser at pasienter med schizofreni har en tendens til å være mindre aktive enn normalbefolkningen. Det vil derfor være gunstig for denne pasientgruppen å bevege seg mer og komme i bedre form (Lindamer et al., 2008; Vancampfort et al., 2014).

Schizofrene pasienter og mennesker i en høy-risiko gruppe viser også økning i hjernevolum etter trening over tid. Dette gjelder spesielt for hippocampus. I hjerneavbildnings-undersøkelser viser disse pasientene ofte redusert volum i hippocampus (Walker, Mittal, & Tessner, 2008; Pajonk et al., 2010).

Trening og fysisk aktivitet har også vist seg å ha en preventiv effekt mot utvikling av depresjon. Dette gjelder også for personer med multippel funksjonshemning (Dilorenzo et al., 1999; Green & Reid, 1999; North, McCullaugh, & Tran, 1990). Trenings-intervensjoner har også vist seg å være et godt behandlingstilbud mot en rekke depressive symptomer (Cooney et al., 2013).

I studier med deprimerte viser trening økt assosiasjon med sosial interaksjon, positive

forandringer i daglige rutiner, mer energi for andre aktiviteter, bedre generell helse og økt resiliens mot psykologiske og fysiologiske stressorer (North et al., 1990). Disse effektene på depresjon er ennå uklare, men kan ha sammenheng med treningens effekter på oppregulering av monoaminer, nevrotropiske faktorer og modulasjon av HPA-aksen (Cooney et al., 2013; Erickson, Miller, & Roecklein, 2012; Pickett, Yardley, & Kendrick, 2012, Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

Fysisk aktivitet og kreft. Kreft er spredning av abnormale celler og ukontrollerbar vekst av disse som med tid former svulster. Minskning for utvikling av enkelte krefttyper kan influeres av livsstilsforandringer som ved å kutte ut risikofaktorer som røyk, eller ved å trene og holde seg fysisk aktiv. Trening og fysisk aktivitet kan redusere risiko for ulike krefttyper (Vainio, Kaaks, & Bianchini, 2002) og er viktig for økning i en rekke relaterte helseparametere for de som har fått kreft-diagnose (Wiseman, 2008, Friedenreich, Gregory, Kopciuk, Mackey, & Courneya, 2009; Speck, Courneya, Masse, Duval, & Schmitz, 2010)

Disse effektene er ennå uklare, men kan være forårsaket av faktorer som modulering av biologiske vekstfaktorer, reduksjon av fett, hormon forandringer, bedre immunitetsfunksjon og redusert systemisk inflammasjon. Eksempelvis kan regelmessig trening redusere stress som påvirker immunforsvaret og som igjen påvirker kroppens forsvarsmekanismer til å ta seg av de farlige kreftcellene (Agus, 2012; Thune, Brenn, Lund, & Gaard, 1997; White, Jacobs, & Daling, 1996). Den relative kontribusjonen til hver av disse faktorene er vanskelig å skille ut siden tusener av gener og kjemikalier blir oppregulert selv etter en kort treningsrunde (Connolly et al., 2004).

Fysisk aktivitet og graviditet. Regelmessig trening har også effekter for gravide og ufødte barn. Disse studiene dokumenterer en assosiasjon mellom trening under graviditet og gunstige effekter for kognisjon og/eller ulike biologiske funksjoner for barnet og moren senere i livet (Clapp, Simonian, Lopez, Appleby-Wineberg, & Harcar-Sevcik, 1998;

Haakstad & Bø 2011; Nascimento, Surita, & Cecatti, 2012; Prather, Spitznagle, & Hunt, 2012).

De samme funnene er også funnet hos gravide rotter. Barnene til disse rottene får barn med økt uttrykk av hjernevekstfaktorer og nye nerveceller (Bick-Sander, Steiner, Wolf, Babu, & Kemperman, 2006).

Trening og fysisk inaktivitet. I studier på fysisk aktivitet måler man en mengde statistiske effekter. Et potensielt problem i denne forskningen er at man ofte ikke måler fysisk aktivitetsnivå over hverdagen. Dette kan være en konfunderende faktor i måling av effekt på trening. En person som trener, men som er fysisk inaktiv ellers, vil kunne vise andre resultater enn en som trener og som viser lett aktivitet gjennom hverdagen. Derfor kan det være vanskelig å skille ut effekter over hva som kommer av trening, og hva som kommer av inaktivitet. Dette paradokset kan gjøre at mange mennesker er i risikozonen for å utvikle kroniske lidelser selv om de trener frekvent. Hele dagens aktivitetsmengde er et godt utgangspunkt i relasjonen mellom helse og fysisk aktivitet (Grøntved & Hu, 2011; Thorp, Owen, Neuhaus & Dunstan, 2011).

Hjerneplastisitet.

Et sentralt spørsmål i hjerneforskning er hvordan hjernen forandrer fysiologi og arkitektur gjennom menneskelivet. I de seneste tiårene har forskere oppdaget en rekke funn som viser at hjernen kan forandre seg med erfaring og miljøinnflytelser. For eksempel så viser mye forskning at kortikale kart blir influert av viktige erfaringer gjennom livet for både dyr og mennesker (Clark, Allard, Jenkins, & Merzenich, 1988; Kaas, Nelson, Sur, Lin, & Merzenich, 1979). Relasjonen mellom atferd, miljø og hjerneforandring kan også illustreres ved at aktiviteter så ulike som taxi-kjøring og jøggling kan føre til funksjonelle forandringer i enkelte hjerneregioner som hippocampus og motorcortex (Draganski et al., 2006; Maguire et al., 2000; Maguire, Woollett, & Spiers, 2006).

Ut ifra en mengde undersøkelser kan man med andre ord tenke på hjernen som et organ som viser tilpasning til funksjonelle og spesifikke prosesseringsbehov til de miljø vi er i (Lerner, 1991). Forskning på hjernens nevroplastiske evner har blitt brukt til å utvikle teknikker for mange ulike ulike pasientgrupper. Fellesfaktoren for mange av disse teknikkene er at de kan indusere funksjonell reorganisering av hjernenettverk over tid. Dette gjelder spesielt for hjernefunksjoner som det visuelle system, hukommelsessystemet, det motoriske system og systemer som er relatert til oppmerksomhet (Bryck & Fisher, 2012).

Miljøberikelse og nevroplastisitet. Forskningsparadigmer som miljømessig berikelse har en lang historie og var blant de forskningsmetoder som først viste miljøets dramatiske effekter på hjerneutvikling og nevroplastisitet. I eksperimentelle manipulasjoner som manipulerte miljøet til dyr som rotter og mus i bur, fant man forandringer i kapillærer, økning i dendrittiske forgreininger, forandring i molekulære og i nevrokjemiske substrater (Clemenson, Deng & Gage, 2015).

Noen tiår senere oppdaget man at disse forsøksdyrene kunne utvikle nevroner fra stamceller. Dette var en egenskap man bare trodde barn innehav, men som nå også viste seg å være en fungerende egenskap over hele livet (Rosenzweig & Bennett, 1996; Turner & Greenough, 1985).

I disse studiene så man at forandringer i variabler som å plassere mus i komplekse miljøer kunne ha stor betydning for hjerneplastisitet og funksjon. Forskere begynte etterhvert å manipulere betingelser ved å introdusere komplekse oppgaver for forsøksdyrene. Man introduserte også inn gjenstander som løpehjul. Disse manipulasjonene kunne føre til forandringer i en rekke fysiologiske markører i hjernen (Diamond, 2001; Rosenzweig, Bennett, 1996; Van Praag, Kempermann, & Gage, 2000).

Nevrogenese. Altman og Das (1965) var de første forskere som viste at hippocampus kunne produsere nye granulceller i dentate gyrus gjennom livsløpet hos rotter og mus.

Senere viste Paton og Nottebohm (1984) at nye nevroner kunne bli funksjonelt integrert i hjernen til sangfuglen.

Nevrogenese er hjernens evne til å skape nye celler og nevroner. Denne dannelsen skjer i to hjerneregioner. Den første er i den subventrikulære sone som holder sted nær de laterale ventriklene. Det andre stedet er den subgranulære sone, som er en del av dentate gyrus i hjerneregionen hippocampus. De nyskapte cellene bidrar til mange viktige funksjoner og er regulert av miljømessige, atferdsmessige og genetiske innflytelser. De kan både bli integrert i funksjonelle nettverk eller lide naturlig celle død (Aimone, Deng, & Gage, 2014).

Cellenes funksjoner. Nevrogenese er svært kompleks og man har ennå ingen klar forståelse for cellenes funksjoner (Peretto & Bonfanti, 2015). Nye celler kan modne seg til glialceller og til spesifikke nevroner, og er avhengig av aktivitet eller prosess som den tilpasser seg for.

Nevrogenese og nye celler er spesielt relatert til funksjoner i hippocampus, og er assosiert med læring og hukommelse (Cameron & Glover, 2015). Det er estimert at hippocampus produserer over 700 nye celler hver dag (Spalding et al., 2013). Nevrogenese skjer gjennom hele livet og har vist seg å bli inhibert av variabler som stress og aldring (Petrik, Lagace, & Eisch, 2012).

Mange andre nevrokjemiske variabler kan påvirke nevrogenese. Vekstfaktorer som insulin-lik vekst faktor (IGF), hjerne-derivert neurotropisk faktor (BDNF) og vaskulær endothelial vekst faktor (VEGF), har vist seg å kunne påvirke reguleringen av nye celler som om de blir funksjonelt integrert i nettverk, eller om de har naturlig celledød (Yau, Lau, So, 2011; McEwen, 2004; Taliaz, Stall, Dar, & Zangen, 2010; McEwen et al., 2012).

Stress og nevrogenese. Variabler som kronisk stress og aldring setter ned farten på celledanning og celle-integrering. I et eksperiment utsatte Gould, Tanapat, McEwen, Flugge

og Fuchs (1998) apekatter for stressende betingelser. Apekattene som ble utsatt for stress hadde mindre proliferasjon av celler enn de uten. Kan et dyr predikere stressoren og vise tilpasning, så vil man i noen tilfeller se en positiv innflytelse på nevrogenese og økt proliferasjon (Parihar, Hattiangady, Kuruba, Shuai, & Shetty, 2011).

Noen studier peker også på at nye nevroner kan være implisert i hippocampus sin feedback mekanisme som blant annet er involvert i inhibisjon av amygdala. Inhiberer man nevrogenese kunstig, kan dette føre til økende stress-respons i HPA-aksen. Dette kan ha viktige implikasjoner for kronisk stress og stress-relaterte lidelser (Prasadarao, Kaplan, Parsons, & Parsons, 2014). Noen studier viser også at mange stress-variabler kan påvirke nevrogenese på ulike måter. Madsen et al. (2000) fant et høyt nivå av nevrone stamceller etter elektrokonvulsive sjokk.

Mønster-separering og nevrogenese. Mange studier på nevrogenese undersøker hippocampus-relaterte funksjoner. Funksjoner som er relatert til nevrogenese er blant annet mønster-separering. (Clelland et al., 2009; Gilbert, Kesner, & Lee, 2001; Leutgeb, Leutgeb, Moser, & Moser, 2007; Nakashiba et al., 2012). Mønster-separering er tenkt å være involvert i episodisk hukommelse. Ved mønster-separering innkoder man lignende hendelser i hjernenettverk og husker disse. Ved lesjon av dentate gyrus har dette vist seg å kunne skape problemer med å huske spatiale lokalisasjoner som ligner på hverandre (Gilbert, Kesner, & Lee, 2001).

En vanlig egenskap ved depresjon og angst er at mange affekterte mennesker har problemer med å separere nært relaterte minner, og generaliserer disse (Kheirbek, Klemenhagen, Sahay, & Hen, 2012). Det vil derfor ikke være overraskende at minsket nevrogenese er assosiert med stress-relaterte lidelser som depresjon (Eisch & Petrik, 2012).

Nevrogenese og løping. Studier viser at rotter og mus som blir eksponert til berikete miljøer, viser økte nivåer av nevrogenese, hukommelse og læring assosiert med

hippocampus (Van Praag, Kempermann, & Gage, 2000). I forskningsparadigmet miljømessig berikelse, bruker man ofte mange variabler. Dette kan for eksempel være størrelse på bur, mengde av rotter, spatiale og sensoriske dimensjoner, eller fysisk stimulering. En av de viktigste variabler for nevrogenese og læring, har vist seg å være eksponering til og bruk av løpehjul. Løpehjul hos rotter og mus fører både til økt nevrogenese, spatiell læring og kognisjon (Van Praag, Kempermann, & Gage, 1999; Van Praag, Christie, Sejnowski, & Gage, 1999; Kobil et al., 2011)

I en interessant studie studerte Black, Isaacs, Anderson, Alcantara, og Greenough (1990) rotter som ble delt inn i flere grupper. En gruppe fikk et løpehjul, mens en annen gruppe lærte motoriske evner som å gå over broer eller klatre på ulike ting. Rottene som brukte løpehjul, hadde mer tykkhet og en større mengde kapillærer i cerebellum enn den andre gruppen. Rottene som øvde seg på motoriske oppgaver men som ikke hadde aktivitetshjul, hadde en større mengde synapser i cerebellum enn gruppen som hadde løpehjul.

Studier som disse viser at fysisk aktivitet kan øke vaskulæritet i flere deler av hjernen. Denne funksjonen reflekter en mulig hjernetilpasning siden en økning i vaskulæritet vil kunne føre til økt oksygenforsyning, og en bedre mulighet til å utføre aktiviteten på ny (Swain et al., 2003).

Den sosiale kontekst har også betydning for nevrogenese og hjerneplasticitet. Noen studier viser at mus og rotter som løper i isolasjon viser mindre og mer forsinket nevrogenese enn rotter som beveger seg sammen med andre (Stranahan, Halil, & Gould, 2007).

Vekstfaktorer og trening. For noen tiår siden viste forskere at fysisk trening kunne oppregulere hjernevekstfaktoren Brain derived neurotrophic factor (BDNF) hos mus som løpte i løpehjul (Neeper, Gómez-Pinilla, Choi, & Cotman, 1995, 1996).

Løping i bare to dager økte mRNA til BDNF i opptil 7 dager. Dette var spesielt observert i hjerneregioner som hippocampus. Disse studiene var blant de første som viste at fysisk aktivitet kunne ha funksjonell betydning for hjerneregioner som er assosiert med kognisjon og hukommelse (Shohamy & Turk-Browne, 2013).

Forskning har nå etablert at trening og fysisk aktivitet har særlig gode effekter for hippocampus og en rekke andre hjernestrukturer. I mus ser man denne effekten i alle alderstrinn (Voss Vivar, Kramer, & Van Praag, 2013b; Voss et al., 2013a).

Nerve-vekst faktorer. Det er mange typer av vekstfaktorer i hjernen og den menneskelige kroppen. Disse er svært sentrale både i forhold til trening, stress og utvikling av en rekke sykdommer. Kollektivt blir disse vekstfaktorene kalt nerve vekst faktorer (NGF). Disse influerer celle-prosesser og forskjellige strukturelle forandringer i kroppen til både mennesker og andre dyr (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015). Neurotropiner er vekstfaktorer i hjernen og i perifere vev. En av de viktigste av disse neurotropinene er BDNF.

BDNF. BDNF er implisert i mange teorier om hjernefunksjon og sykdom. BDNF er utløst som et protein ved BDNF-genet som ligger på kromosom 11. BDNF har mange ulike roller i både det perifere og det sentrale nervesystem. BDNF er assosiert med opp-regulering av nevroner og i differensiering av synapser i eksisterende nevron-nettverk, og bidrar til nevron-overlevelse. BDNF er som tidligere nevnt høyst aktiv i hippocampus, men er også distribuert gjennom hjerneområder som forhjerningen og i cerebral cortex. Man kan også finne BDNF i en rekke perifere områder av kroppen som i nyrene, i prostata og i spyttet. BDNF kan bli funnet og produsert i cellulære organeller som blir kalt endoplasmic reticulum. Dette

er nettverk på innsiden av cellen der det produseres og transporteres proteiner, og er et kompleks transport system med mye aktivitet. Disse produksjonsstedene blir både funnet i hjernen og i ryggmargen (Lu, Nagappan, & Lu, 2014)

BDNF har også roller i forhold til muskel-funksjon, som inkluderer reparasjon av vev. Celle-reseptorer som responderer på BDNF er kalt TrkB og LNGFR. BDNF har også sannsynligvis en rolle i å modulere aktivitet i andre typer neurotransmittere, ved at de kan binde seg til ulike reseptorer. Disse cellereseptorene, som TrkB, består også av flere typer sammen med andre strukturelt relaterte nevrotroner (Nagahara & Tuszynski, 2011).

IGF-1 og VEGF. Andre vekstfaktorer som er særlig involvert i hjerneplastisitet og relasjonen mellom fysisk aktivitet er vascular endothelial growth factor (VEGF) og insulin-like growth factor type 1 (IGF-1). IGF-1 blir for eksempel oppregulert og funnet i en rekke hjerneregioner etter en løperunde. Noen av disse områdene er cerebellum, striatum, hippocampus, thalamus og hypothalamus (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

Blokkerer man IGF-1 i hjernen, vil noen av løpingens gunstige effekter reguleres ned som for eksempel nevrogenese i hippocampus, og økning av c-Fos i hjernen (Carro, Nunez, Busiguina, & Torres-Aleman, 2000; Trejo, Carro, & Torres-Aleman, 2001). Blokkerer man IGF i hjernen har dette også betydning for BDNF etter trening (Ding, Vaynman, Akhavan, Ying, & Gomez-Pinilla., 2006). Mens blokkering av VEGF har betydning for nevrogenese i dentate gyrus i hippocampus, som også blokkeres (Fabel et al., 2003).

Fysisk aktivitet og BDNF. En stadig voksende mengde forskning peker på at nervevekst faktorer som BDNF, har essensielle roller i hjernen som tenkning, hukommelse og læring (Abel & Rissman, 2013; Creer, Romberg, Saksida, van Praag, & Bussey, 2010; Pietrelli, Lopez-Costa, Brusco, & Basso 2012; van Praag, Shubert, Zhao, & Gage, 2005).

Økning av BDNF etter fysisk aktivitet er assosiert med en rekke gunstige effekter i hjernen (Gomez-Pinilla & Hillman, 2013). Effektene har både blitt undersøkt hos mennesker

og dyr.

Etter langtids-løping viser rotter og mus økning i BDNF. Dette fører til økt synaptisk plastisitet (Farmer et al., 2004), proliferasjon av dendritter (Stranahan, Khalil, & Gould, 2007) og økning av nevrogenese (van Praag, Shubert, Zhao, & Gage, 2005). Man observerer også en rekke mindre effekter som nedregulering av inflammasjon, nedregulering av oksidativt stress og bedring i mitokondrisk funksjon i hippocampus (Kohman et al., 2011; Marques-Aleixo, Oliveira, Moreira, Magalhaes, & Ascensao, 2012; Steiner, Murphy, McClellan, Carmichael, & Davis, 2011). Mus som blir født uten BDNF, viser mange utviklingsmessige effekter som tidlig død og kognitive vansker (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015).

I forskning har man funnet ut at det er en mutasjon for BDNF-genet som er kalt Val566met (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015). Mennesker og gnagere som bærer dette genet viser tydelige effekter i hjernen som lavt volum i spesifikke regioner og dysfunksjon i episodisk hukommelse, samt mer depresjon og angst-symptomer (Egan et al., 2003; Hariri et al., 2003).

I en studie med over 1000 deltakere så viste man at de som hadde Met allelet hadde dårligere arbeidshukommelse enn de som hadde de vanlige homozygotiske Val allelene. I studiet så man at de som var mer fysisk aktive og hadde risiko allelet Met, ikke hadde den samme svikten i arbeidshukommelsen, og hadde mer BDNF (Erickson et al., 2013). Allikevel, denne interaksjonen har ikke blitt funnet, eller har vært inkonsistent i studier på depresjon (Gujral, Manuck, Ferrell, Flory, & Erickson, 2014) noe som viser at interaksjon mellom gener og fysisk aktivitet ofte er avhengig av hvilke faktorer man måler.

Forskere har stilt spørsmål til hvorfor BDNF blir oppregulert ved fysisk trening. Det finnes trolig en rekke impliserte og multifaktorielle omstendigheter som er med i denne komplekse prosessen. Flere kjemiske substrater kan påvirke produksjon og funksjon til

BDNF. I en studie (Wrann et al., 2013) blokkerte man et muskelprotein kalt FNDC5. Dette proteinet blir vanligvis oppregulert etter trening, og blir funnet i hjerneområder som hippocampus. Blokkerer man dette, eller tvinger proteinet fra å uttrykke seg, så vil dette ha negative implikasjoner for BDNF nivå. Forskerene plasserte FNDC5 i leveren, som utløste FNDC5 som det kjemiske stoffet irisin. Denne prosessen førte til en opp-regulering av BDNF og andre gener som er beskyttende for hjernen.

BDNF, sykdom, og inflammasjon. Minsket BDNF er observert i mange ulike somatiske (Krabbe et al., 2007) og psykiatriske lidelser som depresjon, diabetes, schizofreni, anorexia nervosa, bipolar depresjon og Alzheimers (Fernandes, Berk, Turck, Steiner, & Concalves, 2014). Det finnes mange ulike hypoteser over hvorfor dette skjer. En hypotese kan være at mange mentale lidelser er assosiert med inflammasjon (Calabrese et al., 2014). Studier viser at inflammasjon kan nedregulere uttrykk av BDNF gjennom økt cytokin-aktivitet (Calabrese et al., 2014). Andre vekstfaktorer kan også vise samme nedregulering ved inflammasjon (Guan & Fang, 2006). Trening minsker inflammasjon og oppregulerer BDNF, nevrogenese og andre vekstfaktorer.

Fysisk aktivitet og risiko-gener. Det finnes mange genetiske varianter som har blitt identifisert som risiko alleler for hjerneatrofi og dysfunksjon som man finner endel mennesker med demenssykdommer som Alzheimers. Et risikoallel er apolipoprotein $\epsilon 4$ (*APOE $\epsilon 4$*) som blant annet har funksjoner for å rydde vekk amyloider og hjelper til med celle-reparering.

I forskning har man for eksempel funnet at de som bærer dette allelet har bedre effekt av trening enn de uten, og dette spesielt i forhold til risikoen for å utvikle Alzheimers (Etnier et al., 2007; Woodard et al., 2012). Trening har vist seg å kunne redusere nivåer av amyloider. Mens de som er fysisk inaktive og har dette allelet vil ha høye nivåer av amyloider (Head et al., 2012).

Fysisk aktivitet, depresjon og monoaminer. Studier viser at fysisk aktivitet og trening kan påvirke oppregulering av monoaminer som serotonin (Bequet, Gomez-Merino, Berthelot, Guezennec, 2001) og økning i serotonin-transportere (Greenwood et al., 2005). Trening har også vist seg å kunne øke tilgjengeligheten av noradrenalin (Dishman et al., 2000). Disse funn er interessante tatt i betraktning rollen serotonin og andre monoaminer har hatt i forskningen på mentale lidelser som depresjon. Dette kan forklare hvorfor det er gunstig for mennesker med lidelser som depresjon at de beveger seg mer. Mennesker med depresjon viser ofte mindre volum i hippocampus og nedregulerte nivåer av BDNF (Videbech, & Ravnkilde, 2004). Trening kan imidlertid påvirke hippocampus-volum og BDNF, og vil derfor kunne være et godt behandlingstilbud til deprimerte (Erickson et al., 2011).

Fysisk aktivitet og volumendringer. I intervensjonsstudier på Parkinson rammede viser intensive treningprogrammer god effekt på sykdomsutvikling og rehabilitering. Treningen kan ha effekter på motoriske og balanse-relaterte evner (Tomlinson et al., 2014). Dette skjer trolig på grunn av økte nivåer av celleproliferasjon og nevro-differensiering som er mediert av faktorer som BDNF (Ahlskog, Geda, Graff-Radford, & Petersen, 2011).

Lignende studier understøtter effekten på demenssykdommer (Hamer & Chida, 2009). Vi kan konkludere med at fysisk trening kan påvirke aldringsrelaterte hjerneendringer og bidra til behandling av svært mange kroniske lidelser. Trening kan ikke bare begrense tap, men til og med øke hjernevolum (Colcombe et al., 2006; Ziegler et al., 2012). I en av disse studiene fant man at en gruppe som gikk regelmessig, hadde økning i masse på hjerneområder som dorsolateral prefrontal cortex, anterior cingulate cortex og omkringliggende motoriske områder. Disse forandringene så man bare hos intervensjonsgruppen som spaserte, og ikke i de andre kontrollgruppene.

Det er noe uklart om litteraturen som viser økning av hjernevolum for eldre i forhold

til fysisk aktivitet, også øker volum hos barn. Noen studier viser at dette også kan være tilfelle (Chaddock et al., 2010a, 2010b; Chaddock, Hillman, Buck, & Cohen, 2011). Det finnes også studier som viser at anaerob vekt-trening også har mange fordelaktige effekter for hjernefunksjon. (Liu-Ambrose et al., 2010; Liu-Ambrose, Nagamatsu, Voss, Khan, & Handy, 2012). Konklusivt viser alle disse undersøkelsene at trening og fysisk aktivitet har omfattende konsekvenser for både kropp og hjerne. Positive resultater vises i alle alderstrinn og står i sterk kontrast til effektene vi får av å være kronisk fysisk inaktive.

Diskusjon

Forskning understøtter min hypotese om at vi kan behandle, senke økning og forebygge en rekke kroniske lidelser med fysisk aktivitet og modifikasjon av kosthold. Problemet for mange mennesker er når det blir for mye eller for lite av en eller begge faktorene. Dette kan medvirke til at kroppen utvikler kronisk inflammasjon. Hypotesen understøttes også av forskning på vår fortid som jegere og sankere. Vi er tilpasset et liv med mye aktivitet og et naturlig kosthold. Beveger vi oss for langt fra disse evolusjonære rammene, går ofte ting galt. Forskning på inflammasjon, stress, og mikrobiota understøtter denne hypotesen. Kroppen og mikrobiotas harmoniske samspill kan bli endret ved en rekke elementer som er høyt prevalente i den moderne kultur. Dette kan eksempelvis være fedme. Fedme influerer inflammasjon, dysbiose i mikrobiota og risiko for sykdom. Fedme har ofte sammenheng med fysisk inaktivitet, kosthold og stress. Som vi har observert så har vi høyere risiko for å spise mer og usunt ved stressende perioder hvor man sover lite. Disse faktorene vil også kunne påvirke kroppen til å øke inflammasjon. Med andre ord vil flere karakteristiske elementer fra den moderne livsstil influere kroppen til å angripe seg selv.

Vi har sett at økende mengder mennesker i verden utvikler en eller flere kroniske lidelser, (Lim et al., 2013). Dette globale problemet fører til at en voksende andel av verdens befolkning må leve mer år av sitt liv i uføre og sykdom sammenlignet med før. Dette gjelder

både for somatiske og psykiatriske lidelser. Depresjon er nå på topp i forhold til uførhet og innebærer store sosiale og økonomiske kostnader (Miret, Ayuso-Mateos, Sanchez-Moreno, & Vieta, 2013).

Hvorfor Er Det Slik?

Globalt sett har økonomisk vekst fra industrialisering ført til økt helse for mange av verdens mennesker gjennom de siste hundreårene. Til tross for medisinske oppdagelser som antibiotika, viser historien oss at helsen bedret seg betraktelig etter samfunnsmessige endringer som forbedret hygiene, sanitasjon, renere vann og bedre ernæring (McKeown, 1998). Det epidemiologiske skiftet fra infeksjonstilstander til ikke-smitte bærende sykdommer førte til økt forventet levealder globalt. Dette har ført til at mange samfunn har stadig flere eldre mennesker. I mange samfunn fødes det også langt mindre barn enn før. Dette gir en rekke problemer i forhold til økende sykdomsbyrde. Et voksende problem er at svært mange eldre mennesker har en eller flere kroniske lidelser, som gir en rekke økonomiske og sosiale problemstillinger (Diamond, 2012).

Hvorfor blir vi syke? Den patofysiologiske utvikling til ikke-smittebærende sykdom er influert av gjensidige interaksjoner mellom atferd, gener og miljø. Vi har sett at noen av de største risikofaktorene for sykdom er fysisk inaktivitet, kronisk stress og menneskers kostholdsvaner (Egger & Dixon, 2014; Lim et al., 2013). Disse faktorene påvirker kroppen direkte og indirekte eksempelvis gjennom mikrobiota til å øke systemisk og kronisk inflammasjon (Egger & Dixon, 2014; Nicholson et al., 2012).

Metainnflammasjon. Inflammasjon er i seg selv en komplisert kroppslig prosess som involverer en rekke fysiologiske systemer. I forskning blir lengrevarende inflammatoriske prosesser kalt av noen forskere for metainflammasjon. Metainflammasjon ble i forskning først assosiert med en rekke tilstander som man kollektivt kaller metabolske syndrom. Man så at type 2 diabetes, insulin resistanse og fedme var assosiert med kronisk

økte nivåer av cytokiner og andre inflammatoriske prosesser (Hotamisligil, 2006).

I senere forskning har disse metainflammatoriske prosessene blitt funnet å være sentral i patofysiologien til en rekke kroniske lidelser som kreft, depresjon, nevrologiske lidelser, respiratoriske problemer og hjertelidelser (Egger & Dixon, 2014).

Hvor kommer inflammasjon fra? Vi kan attribuere metainflammasjon til mange miljø- og livsstilsfaktorer som assosieres med en moderne og ofte vestlig livsstil.

Gjennomsnittlig sitter mennesker mer, spiser mer, og møter ofte flere stressorer enn før (Beckie, 2012; Levine, 2014; Lim et al., 2013). Denne gjensidige interaksjonen av helsefarlige faktorer påvirker kroppen til kronisk inflammasjon. Dette kan eksemplifiseres av et av samfunnets største problemer; fedme.

Fedme kan føre til metainflammatoriske prosesser (Hotamisligil, 2006). Senere forskning har vist at denne prosessen kan langsiktig bidra til kognitive dysfunksjoner og strukturelle modifikasjoner av det sentrale nervesystem (Miller & Spencer). Fedme og inaktivitet kan også føre til økt risiko for lidelser som diabetes type 2, depresjon (Archer & Garcia, 2015; Carding, Verbeke, Vipond, Corfe, & Owen, 2015; Konttinen et al., 2014; Richardson et al., 2014), aldringsprosesser (Mercken, Carboneau, Krzysik-Walker, & De Cabo, 2012) og disponere for nevrologiske sykdommer (Abbott et al., 2002).

Metainflammasjon i kroppen er ikke bare influert av kroppens tilstand, men også av hvilke ernæringskomponenter man velger å spise. Dagens samfunn er full av såkalt "junk food" og industrialisert ferdiglaget mat. Et overrevent konsum av kost som salt, sukker og alkohol kombinert med lite inntak av fiberholdige og antioksidant -rike matvarer som frukt og grønnsaker påvirker kroppen til økt inflammasjon (Egger & Dixon, 2010; Calder et al., 2011) og er assosiert med globale problemer som hypertensjon og høy serum kolesterol (Diamond, 2012).

De helsefremmende effektene mange mennesker har av å spise naturlig kosthold som

består av frukt, grønnsaker, bær og andre naturlige kostholdselementer, har ifølge noen forskere evolusjonær basis. Vi er tilpasset for naturlige ernæringskomponenter fra naturen, og mange av dagens kostholdselementer kan være en mismatch mellom hva kroppen er tilpasset for, og hva vi eksponerer den for i moderne samfunn (Diamond, 2010).

Naturlige råvarer som frukt og grønnsaker har eksempelvis vitaminer, fytokjemikalier og antioksidanter som er helsefremmende og bidrar til beskyttelse mot oksidativt stress. Høyt inntak av disse naturlige råvarene assosieres med bedre kognitiv funksjon, redusert fedme og minsker blant annet risiko for depresjon (Epstein et al., 2001; Payne, Steck, George, & Steffens, 2012). Syntetiske vitaminer og andre kosttilskudd er imidlertid i økende grad assosiert med helsefarlige effekter som risiko for kreft (Agus, 2012). Syntetiske og moderne snarveier til helse er derfor ikke alltid den beste veien og gå.

Stress og inflammasjon. Fysisk inaktivitet og dysfunksjonelle kostholdsvaner er også ofte kombinert med en av de andre store risikofaktorene for sykdom. Mye forskning, bøker, artikler og samfunnscommentatorer nevner ofte at det moderne samfunn er preget av høye nivåer av stress (Sapolsky, 2004).

Menneskets stressrespons er en adaptiv tilpasning som er mediert av systemer som HPA-aksen (Sapolsky, 2004). Stress er et vanskelig begrep og definere og er involvert i en rekke interaktive prosesser som er influert av en rekke miljømessige, atferdsmessige, og genetiske stimuli (McEwen, 2014). Som forskning viser kan kronisk stress påføre kroppen en rekke skadelige effekter som man kollektivt kaller allostatic overload. Dette har ført til at temaer som stress, sykdom og immunaktivering har blitt en gjenstand for økt forskning de seneste årene. En mengde små og store stressorer kan øke cytokinaktivering og inflammatorisk tilstand (McEwen & Karatsoreos, 2015). Dette kan bli sett i relasjon til stress-relaterte tilstander som depresjon.

Depresjon er nå både assosiert med inflammasjon og kronisk stress (Slavich & Irwin,

2014). Til tross for inkonsistente funn (Hiles et al., 2015) er depresjon assosiert med økte cytokinnivåer og metainflamasjon, som trolig influerer sykdomsutførelse som de depressive symptomene anhedoni, hjerne-tåke, amotivasjon og energitap. Depresjon er også høyst komorbid med andre metainflammatoriske lidelser som fedme, diabetes, cøliaki og blant annet irritabel tarm syndrom (Slavich & Irwin, 2014). En nylig undersøkelse fant også definitiv evidens for nevroinflammasjon uavhengig av andre lidelser for mennesker med depresjon. Man så også en assosiasjon mellom depresjonsgrad og inflammasjon (Setiawan et al., 2015).

Depresjon er assosiert med mange stressorer som også bidrar til økt inflammasjon. Økt cytokin aktivering har blitt funnet for stressorer som sosial isolasjon, ensomhet, jobb-stress og interpersonlige konflikter. Dette er interessant siden mange av disse stressorene er assosiert med depresjon (Chang, Eisenberger, Seeman, & Taylor, 2012; Fagundes, Bennett, Derry, & Kiecolt-Glaser, 2011; Friedman & Herd, 2010; Kiecolt-Glaser, Gouin, & Hantsoo, 2010; Petersen et al., 2008; McClintock, Kozloski, & Li, 2013).

En kronisk stresset eller syk person vil også ha økt risiko for søvnproblemer. Søvndeprivasjon er i seg selv assosiert med inflammasjon og økt risiko for en mengde sykdommer (Colten & Altevogt, 2006; Ferrie et al., 2013; Motivala, 2011). Søvnmangel kan også få en person til å øke appetitt for en rekke usunne matvarer, og dermed påvirke kroppens prosesser til å produsere enda mer inflammasjon gjennom økt fedme (Egger & Dixon, 2014). Dette viser at relasjonen mellom inflammasjon, stress og andre atferder henger nøye sammen.

Mange menneskers inklinasjon til kortsiktig heller enn langsiktig tenkning har ført til at mange har problemer med å følge preventive steg for å minske risiko for lidelse. Den patofysiologiske utviklingen til mange av de lidelsene vi har undersøkt er influert av livsstilsfaktorer over tid. Dette er noe av grunnen til at mange utvikler kroniske lidelser senere i livet. Denne tendensen kan også observeres ved helsemessig behandling. Vi

behandler ofte lidelser etter de har skjedd, selv om vi burde rettet et langt større fokus på preventiv medisin som fysisk aktivitet (Fiuza-Luces, Garatachea, Berger, & Lucia, 2013).

Fysisk aktivitet bør økes. Hjernen og kroppen responderer cellulært til en kropp som er aktiv. Vi vet nå at fysisk aktivitet er assosiert med store mengder uttrykk av gener (Booth, Laye, Lees, Rector, & Thyfault, 2008; Booth & Lees, 2007). Disse forandringene affekterer prosesser som lipid og glukosemetabolisme, mitokondrisk funksjon, økning av nerve-vekstfaktorer og skjelettmuskel funksjon (Ling & Rönn, 2014). Disse fysiologiske effektene fører til at fysisk aktivitet og regelmessig trening bidrar til kognitiv funksjon, hjernehelse, kroppshelse og en rekke effekter som bidrar direkte og indirekte til minsket risiko for en rekke lidelser og bedre livskvalitet (Prakash, Voss, Erickson, & Kramer, 2015). Disse komplekse effektene er mediert av faktorer som epigenetiske endringer. Studier viser hvordan fysisk trening kan bidra til gunstig metylering og gen-uttrykk i fett-vev og skjelettmuskler, som eksempelvis har en rekke anti-inflammatorisk egenskaper (Denham, Marques, O'Brien, & Charchar, 2014; Linn & Rönn, 2014; Nitert et al., 2012; Rönn et al., 2013). Interaksjonen mellom miljømessige og genetiske faktorer kan derfor influere menneskelig sykdomsutvikling gjennom epigenetisk regulering av genomet. Et motstykke av dette er kronisk fysisk inaktivitet eller ekstrem trening som øker risiko for en rekke lidelser (de Rezende, Lopes, Rey Lopez, Matsudo, do Carmo Luiz, 2014; Lim et al., 2013; Pinho et al., 2010).

Tilpasset for bevegelse. Mennesker levde som jegere og sankere i over 84 000 generasjoner. Denne livsstilen innebærte daglig behov for å finne mat, beskytte seg mot rovdyr, og til sosialisering og vedlikehold av området man holdt sted. Fysisk aktivitet må derfor ha vært en sentral del av hverdagen og gjort at vi var i svært god kondisjon (Cordain, Gotshall, Eaton, & Eaton, 1998; Eaton, Shostak, & Konner, 1988; O'Keefe, Vogel, Lavie, & Cordain, 2010).

Jakter-sanker livstilen er ifølge den kjente forskeren Jared Diamond den lengstlevende og suksessfulle mennesker har hatt (Diamond, 2005). Derfor vil det være svært gunstig å studere og lære av vår egen menneskelige fortid og hva vi er tilpasset for.

Menneskers forfedre brukte også mye av tiden sin ute. Utendørsaktiviteter har vist seg å være mer emosjonelt gunstige og stress-reduserende enn aktiviteter innendørs og i urbane miljø. En tilstrekkelig mengde sollys og utendørsaktivitet vil også påvirke kroppen til vitamin-D syntese, noe som er viktig på grunn av vitamin D mangel og assosierte sykdommer som depresjon (Berk et al., 2007; Berk et al., 2008).

Utendørsaktiviteter vil også påføre kroppen gunstige effekter i forhold til søvn og sirkadianske rytmer gjennom eksponering til miljøets fluktusjon av sollys og mørke (Berman, Jonides, & Kaplan, 2008; Hansmann, Hug, & Seeland, 2007; Holick, 2004). Mange moderne mennesker bruker en stor del av tiden sin i kunstig belyste miljøer som er preget av skjermbaserte medier og lite utendørstid. Dette kan være noen av grunnene til at mange mennesker sliter med søvnvansker og vitamin-D mangel.

Studier på kontemporære jakter-sanker populasjoner som lever tradisjonelt viser også at de har svært lite antall av mennesker med livsstilsinnfluerte sykdommer som eksempelvis diabetes type 2. Dette er trolig influert av høyt aktivitetsnivå, periodevis energirestriksjon og naturlig kosthold fritt fra industrialiserte matvarer (O'Keefe & Cordain, 2004; Walker, Walker, & Adam, 2003). Man ser likeledes en sterk økning i kroniske lidelser for de som forlater sin naturlige livsstil til fordel for en vestlig livsstil med høyt mat-inntak og relativ fysisk inaktivitet (Diamond, 2012).

Mange av disse undersøkelsene kan derfor illustrere at det kan være en god grunn til å implementere enkelte livsstilselementer fra livstilen vi stammer ifra.

Medisinbruk. Det finnes mange forskjellige hypoteser og meninger om menneskelig evolusjon og tilpasning. Et av hovedtemaene i denne oppgaven handler om hva vi er tilpasset

for. Sammenslår vi evidens fra ulike kilder peker svaret på at vi har et fysiologisk system som reagerer negativt på flere elementer i det moderne miljø.

Problemstillingen blir spørsmål om hvordan vi kan forandre samfunn til å passe inn i disse rammene til hva som øker helse og minsker risiko for å utvikle lidelser. Et tydelig fokus burde vært rettet mot preventive tiltak. Dette står i kontrast til en medisinsk modell og helsesystem som for det meste fokusert i hverdagslig praksis på direkte behandling etter man har fått en lidelse.

I flere tilfeller medfører disse behandlingene dyre pille-regimer som fører med seg uønskede side-effekter og langtidseffekter. Det finnes for eksempel mange behandlingstilbud til mennesker med depressiv lidelse. I mange land blir en høy andel av disse foreskrevet antidepressiva. En kritisk analyse av upubliserte og publiserte studier viser at flere antidepressive medisiner er lite effektive over placebo, og potensielt farlige, og lite effektive over tid (Kirsch, 2010). Til tross for at mange blir hjulpet av psykofarmaka, finnes det en rekke problematiske trekk ved disse medisinene.

Flere psykofarmaka har negative metabolske effekter som øker risiko for vekt-økning og økte nivåer av triglycerider og kolesterol. Medisiner som bidrar til metabolske side-effekter vil derfor øke risiko-faktorer for ulike kroniske lidelser som diabetes og assosierte sykdommer relatert med fedme (Lim et al., 2013).

Forskjellen i helse blant normalbefolkningen og for de med psykiatriske lidelser er derfor stor. En omfattende analyse viser en forventet reduksjon i levealder fra 32 til 1.4 år, med en median reduksjon på 10 år uavhengig av geografi og samfunn (Walker, McGee, & Druss, 2014). Kritiske røster har stilt spørsmål til hvorvidt den medisinske modellen har gått for langt i å fremheve effektivitet til ulike typer psykofarmaka (Leucht, Arbter, Engel, Kissling, & Davis, 2009; Leucht, Arbter, Engel, Kissling, & Davis, 2009; Lepping, Sambhi, Whittington, Lane, & Poole, 2011; Luyten, 2013; Tyrer, 2012). I noen postundersøkelser av

antipsykotika, viser eksempelvis en del brukere seg å klare seg rimelig godt uten å ha brukt medisin konsistent (Harrow, Jobe, & Faull, 2012). Et annet problematisk trekk er at de fleste studier på effektivitet av alternative behandlingsmetoder blir brukt som adjunkt til psykofarmaka, og det kan dermed bli vanskelig å vite hvilke behandlingsmetoder som er mest effektive over tid (Morrison, Hutton, Shiers, & Turkinton, 2012).

Hvis vi ser bort fra psykofarmaka og over på den medisinske industrien som helhet, kan vi stille et sentralt spørsmål. Hvorfor behandler vi oftere kroniske lidelser med medisiner istedenfor effektive behandlingsmetoder som kostholds-modifikasjon og trening?

I sin bok «*Bad Pharma*» viser Ben Goldacre (2014) en rekke problematiske trekk hos legemiddelindustrien. Legemiddelindustrien er en økonomisk gunstig industri som kan designe og utføre en rekke studier på sine egne medisiner. Mange av disse undersøkelsene kan bli tilbakeholdt fra publisering. Dette kan medføre et problem som man kaller publikasjonsbias ved at man publiserer studier som viser gunstig resultater. Dette er ikke bare problematisk i forhold til medisiner men også i andre forskningsfelt (Easterbrook, Gopalan, Berling, & Matthews, 1991).

I en sammenfattende analyse av litteraturen viste eksempelvis kolesterolsenkende statiner seg å være mange ganger mer effektive i eksperimenter som var sponset av legemiddelindustrien (Bero et al., 2007). Hva med fysisk trening? En sammenfattende analyse av studier på trening og ulike medisin-intervensjoner viste at trening var en like effektiv som statiner og andre høyt brukte medisiner som behandlingsform i forhold til kjente risikofaktorer som kolesterol (Naci & Ioannidis, 2013). En nylig studie viste at mennesker som brukte statiner hadde langt mindre effekt av treningen enn de som kun trente (Mikus et al., 2013).

Ben Goldacre (2014) skriver også at legemiddelindustrien kan sponse leger med videre utdannelse og ha samarbeid med leger som blir kompensert for å gi medisiner til sine

pasienter både i psykiatri og somatikk (Sharfstein, 2014). Et annet problematisk trekk er at legemiddelselskaper også har kapasitet og kapital til å markedsføre og utføre studier på sine egne medisiner, eller sponse artikkelforfattere som har fått penger fra industrien. Noe som også vil føre til at mennesker hører langt mer om medisinske behandlingstilbud enn effektiviteten til alternative behandlingsmetoder (Goldacre, 2014).

Til tross for mange av de negative sidene ved legemiddelindustrien så har mange liv blitt reddet og fått bedre livskvalitet på grunn av medisiner og behandlingsmetoder.

Problemet er at mange av disse lidelsene er høyst influert av livsstilsfaktorer, som gjør at man også ofte ikke behandler roten til lidelsen, men symptomene (Lim et al., 2013).

Som vi har sett så vil modifisering av livstilselementer influere helse i det lange løp. Disse helsegevinstene speiler seg også igjennom hva som måtte ha vært sentrale elementer i hverdagen til forhistoriens mennesker. Vi var trolig langt mer fysisk aktive, spiste naturlig, og hadde trolig perioder som ufrivillig medførte dager med faste og energirestriksjon. En voksende mengde forskning viser eksempelvis at faste og energirestriksjon har gunstige helseeffekter i seg selv, og som trolig reflekterer menneskelig og andre dyrs tilpasninger til perioder med energirestriksjon (Longo & Mattson, 2014). Disse tre faktorene influerer og blir influert av bakterier som vi har på kroppen og i tarmene. Dette skaper ytterligere kompleksitet men samtidig ny forståelse for hvorfor enkelte faktorer som kosthold og ernæringskomponenter kan ha mye og si for helse og negative effekter via faktorer som kronisk inflammasjon. Dysbiose i mikrobiota og negative effekter er som vi har undersøkt ofte influert moderne faktorer og tilstander som fedme, antibiotika, fysisk inaktivitet og ernæringskomponenter. Mange av disse faktorene var sjeldne og var relativt ukjent for tusener av år siden. Kroppen har ikke klart å tilpasse seg like hurtig som de kulturelle endringene. Flere proponenter for en evolusjonær medisinsk tilnærming, viser til at flere faktorer som påvirker risiko for lidelser i dag, har vært sjeldne før (Trevathan, 2007). Dette

er noen av grunnene til hvorfor vi burde øke og bruke kunnskap fra antropologi, arkeologi og evolusjonsteori inn i dagens behandlings-paradigmer, og ha et langt bredere fokus på livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet og kosthold. Dette er viktig på grunn av et økende globalt trykk i forhold til kroniske lidelser som står i takt med en stadig større andel av uføre mennesker.

Mange av disse lidende menneskene vil også slite med multimorbide psykiatriske og somatisketilstander, som vil gjøre medisinsk behandling vanskelig og kompleks, og skape en problematisk interaksjonseffekt mellom ulike medisiner og tilstander hvis man fortsetter å gå i den retningen. Faktorer som økning av fysisk aktivitet og hensiktsmessige kostholdsvaner vil derfor virke langtidspreventive.

Implikasjoner for psykologi og medisin. I denne oppgaven har vi prøvd å relatere sammen ulike faktorer som bidrar til sykdom og helse. Disse faktorene påvirker både psykologi og fysiologi i komplekse sammenvevde prosesser. I denne oppgaven viser vi til at svært mange kroniske lidelser, enten relatert til psykiatri eller somatikk, henger sammen med kroppslig helse og atferdsvaner som har forandret seg betraktelig fra tiden vi var jegere og sankere. Dette er komplekse interaksjoner som affekterer immunsystemet, hjernen, kroppen, mikrobiota og genetikk. Oppgaven har spesielt fokusert på fysisk aktivitet og kosthold. Begge faktorene er sentrale og livsviktige for menneskelig helse, og ikke minst to faktorer som vi kan sterkt influere gjennom atferd. Det har også vært rettet et fokus mot mikrobiota og disse mikroorganismenes roller i forhold til helse og atferd. Vi vet nå at disse bakteriene kan influere psykologi og risiko for en rekke kroniske lidelser. Det vil derfor være viktig å øke forståelse og kunnskap om rollen til bakteriene, og hvordan vi kan modifisere bakteriediversitet gjennom faktorer som kosthold og trening.

Fysisk aktivitet påvirker også en rekke helsefaktorer direkte og indirekte. Trening vil for eksempel ikke bare behandle symptomene til kun en lidelse, men vil også ha indirekte

effekt på faktorer som søvn, hjernehelse, og en mengde biologiske og psykologiske parametere. Dette er gunstige effekter som overgår en rekke piller og medisin, og som ikke har de tilsvarende bi-effektene. Det vil derfor være svært viktig for samfunnet og finne ut og forske på metoder som kan redusere sitting, inaktivitet og øke fysisk aktivitet (Levine et al., 2005; Wilmot et al., 2012).

Konklusjon

I denne oppgaven har jeg undersøkt faktorer for patofysiologiske utviklingen til en rekke lidelser. De fleste av disse lidelsene er influert av kronisk inflammasjon og andre faktorer som er modifiserbare og kan forebygges av livsstilsfaktorer som fysisk aktivitet og kosthold. Tatt i betraktning så viser epidemiologien en alvorlig økning i antall kroniske lidelser. Dette inneholder både somatiske og psykologiske lidelser. Vi har sett at fysisk aktivitet gir svært gunstige effekter på menneskekroppen, og forebygger lidelelsesutvikling. Derfor vil det etter min mening være imperativt i årene fremover å få langt mer mennesker til å bevege seg mer. Dette vil kreve politisk, sosial, og samfunnsmessig deltagelse. Helseinstitusjoner bør også rette langt mer fokus på preventiv behandling og ha større fokus på kosthold og fysisk aktivitet. Dette vil kreve interdisiplinære tiltak, og etter min mening endringer i utdanning og endring i fokus fra medisinsk behandling til livsstilsmedisin. Fysisk aktivitet er fremdeles den beste flerpillen «polypillen» vi har.

Kilder

- Abbott, R. D., Ross, G. W., White, L. R., Nelson, J. S., Masaki, K. H., Tanner, C. M., ... Petrovitch, H. (2002). Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*, 59(7), 1051-1057.
- Abel, J. L., & Rissman, E. F. (2013). Running-induced epigenetic and gene expression changes in the adolescent brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 31(6), 382-390.
- Agus, D. B. (2012). *The end of illness*. Simon and Schuster.
- Ahlskog, J. E., Geda, Y. E., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (2011). Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(9), 876-884.
- Aimone, J. B., Deng, W., & Gage, F. H. (2014). Adult neurogenesis in the dentate gyrus. In *Space, Time and Memory in the Hippocampal Formation* (pp. 409-429). Springer Vienna.
- Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., ... Theodorou, V. (2012). Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1885-1895.
- Ajslev, T. A., Andersen, C. S., Gamborg, M., Sørensen, T. I. A., & Jess, T. (2011). Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics. *International journal of obesity*, 35(4), 522-529.
- Allin, K. H., & Nordestgaard, B. G. (2011). Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 48, 155–170.

- Altevogt, B. M., & Colten, H. R. (Eds.). (2006). *Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*. National Academies Press.
- Altman, J., & Das, G. D. (1965). Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 124(3), 319-335.
- American Diabetes Association. (2014). Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes care*, 36(4), 1033-1046.
- Andlin Sobocki, P., Jönsson, B., Wittchen, H. U., & Olesen, J. (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*, 12(s1), 1-27.
- Anisman, H. (2009). Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 34(1), 4.
- Archer, T., & Garcia, D. (2015). Exercise and Dietary Restriction for Promotion of Neurohealth Benefits. *Health*, 7(01), 136.
- Astrand, P. O. Rodahl K (1986) Textbook of work physiology. *Physiological Bases of Exercise* (3rd ed.) McGraw-Hill Book Company: New York.
- Atkin, A. J., Adams, E., Bull, F. C., & Biddle, S. J. (2012). Non-occupational sitting and mental well-being in employed adults. *Annals of behavioral medicine*, 43(2), 181-188.
- Aviv, A. (2004). Telomeres and human aging: facts and fibs. *Science's SAGE KE*, 51, 43.
- Bager, P., Simonsen, J., Ethelberg, S., & Frisch, M. (2010). Cesarean delivery and risk of intestinal bacterial infection. *Journal of Infectious Diseases*, 201(6), 898-902.
- Bailey, M. T., & Coe, C. L. (1999). Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Developmental psychobiology*, 35(2), 146-155.
- Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G., & Lyte, M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota:

- implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, behavior, and immunity*, 25(3), 397-407.
- Bailey, M. T., Lubach, G. R., & Coe, C. L. (2004). Prenatal stress alters bacterial colonization of the gut in infant monkeys. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 38, 414–421.
- Bailey, P., Thomsen, G. E., Spuhler, V. J., Blair, R., Jewkes, J., Bezdjian, L., ... Hopkins, R. O. (2007). Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients*. *Critical care medicine*, 35(1), 139-145.
- Bailey, R. (2006). Physical education and sport in schools: A review of benefits and outcomes. *Journal of school health*, 76(8), 397-401.
- Balducci, S., Zanuso, S., Nicolucci, A., De Feo, P., Cavallo, S., Cardelli, P., ... Pugliese, G. (2010). Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial: the Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Archives of internal medicine*, 170(20), 1794-1803.
- Bandura, A. (1977). Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological review*, 84(2), 191.
- Barbaresko, J., Koch, M., Schulze, M. B., & Nöthlings, U. (2013). Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutrition reviews*, 71(8), 511-527.
- Barrientos, R. M. (2011). Voluntary exercise as an anti-neuroinflammatory therapeutic. *Brain, behavior, and immunity*, 25(6), 1061-1062.
- Barth, J., Schumacher, M., & Herrmann-Lingen, C. (2004). Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 66(6), 802-813.

- Barton, G. M. (2008). A calculated response: Control of inflammation by the innate system. *Journal of Clinical Investigation*, 118, 413–420. doi:10.1172/JCI34431
- Beaglehole, R., & Yach, D. (2003). Globalisation and the prevention and control of non-communicable disease: the neglected chronic diseases of adults. *The Lancet*, 362(9387), 903-908.
- Becker, S., & Wojtowicz, J. M. (2007). A model of hippocampal neurogenesis in memory and mood disorders. *Trends in cognitive sciences*, 11(2), 70-76.
- Beckie, T. M. (2012). A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. *Biological research for nursing*, 14(4), 311-346.
- Beebe, L. H., Tian, L., Morris, N., Goodwin, A., Allen, S. S., & Kuldau, J. (2005). Effects of exercise on mental and physical health parameters of persons with schizophrenia. *Issues in Mental Health Nursing*, 26(6), 661-676.
- Beesdo, K., Höfler, M., Leibenluft, E., Lieb, R., Bauer, M., & Pfennig, A. (2009). Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar disorders*, 11(6), 637-649.
- Beesdo, K., Pine, D. S., Lieb, R., & Wittchen, H. U. (2010). Incidence and risk patterns of anxiety and depressive disorders and categorization of generalized anxiety disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67(1), 47-57.
- Belobrajdic, D. P., McIntosh, G. H., & Owens, J. A. (2004). A high-whey-protein diet reduces body weight gain and alters insulin sensitivity relative to red meat in wistar rats. *The Journal of nutrition*, 134(6), 1454-1458.
- Bequet, F., Gomez Merino, D., Berthelot, M., & Guezennec, C. Y. (2001). Exercise induced changes in brain glucose and serotonin revealed by microdialysis in rat hippocampus: effect of glucose supplementation. *Acta Physiologica Scandinavica*, 173(2), 223-230.

- Bergouignan, A., Rudwill, F., Simon, C., & Blanc, S. (2011). Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies. *Journal of applied physiology*, 111(4), 1201-1210.
- Berk, M., Jacka, F. N., Williams, L. J., Ng, F., Dodd, S., & Pasco, J. A. (2008). Is this D vitamin to worry about? Vitamin D insufficiency in an inpatient sample. *Australasian Psychiatry*, 42(10), 874-878.
- Berk, M., Sanders, K. M., Pasco, J. A., Jacka, F. N., Williams, L. J., Hayles, A. L., & Dodd, S. (2007). Vitamin D deficiency may play a role in depression. *Medical hypotheses*, 69(6), 1316-1319.
- Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. N., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., ... & Maes, M. (2013). So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from?. *BMC medicine*, 11(1), 200.
- Berman, M. G., Jonides, J., & Kaplan, S. (2008). The cognitive benefits of interacting with nature. *Psychological science*, 19(12), 1207-1212.
- Bero, L., Oostvogel, F., Bacchetti, P., & Lee, K. (2007). Factors associated with findings of published trials of drug–drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Medicine*, 4(6), e184.
- Berr, C., Wancata, J., & Ritchie, K. (2005). Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European neuropsychopharmacology*, 15(4), 463-471.
- Berryman, N., Bherer, L., Nadeau, S., Lauzière, S., Lehr, L., Bobeuf, F., ... Bosquet, L. (2014). Multiple roads lead to Rome: combined high-intensity aerobic and strength training vs. gross motor activities leads to equivalent improvement in executive functions in a cohort of healthy older adults. *AGE*, 36(5), 1-19.

- Bey, L., & Hamilton, M. T. (2003). Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low intensity activity. *The Journal of physiology*, 551(2), 673-682.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). A review of the effects of physical activity and exercise on cognitive and brain functions in older adults. *Journal of aging research*, 2013.
- Bick-Sander, A., Steiner, B., Wolf, S. A., Babu, H., & Kempermann, G. (2006). Running in pregnancy transiently increases postnatal hippocampal neurogenesis in the offspring. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(10), 3852-3857.
- Black, J. E., Isaacs, K. R., Anderson, B. J., Alcantara, A. A., & Greenough, W. T. (1990). Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(14), 5568-5572.
- Black, S. A., Markides, K. S., & Ray, L. A. (2003). Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(10), 2822-2828.
- Blanchflower, D. G., Oswald, A. J., & Stewart-Brown, S. (2013). Is psychological well-being linked to the consumption of fruit and vegetables?. *Social Indicators Research*, 114(3), 785-801.
- Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), 611-622.
- Blaser, M. J., & Falkow, S. (2009). What are the consequences of the disappearing human microbiota?. *Nature Reviews Microbiology*, 7(12), 887-894.

- Blatt, S. J. (2004). Experiences of depression: Theoretical, clinical, and research perspectives. Washington, DC: *American Psychological Association*. doi:10.1037/10749-000
- Bloom, D. E., Cafiero, E., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L. R., Fathima, S., ... Weiss, J. (2012). The global economic burden of noncommunicable diseases (No.8712). *Program on the Global Demography of Aging*.
- Booth, F. W., & Lees, S. J. (2007). Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiological genomics*, 28(2), 146-157.
- Booth, F. W., Gordon, S. E., Carlson, C. J., & Hamilton, M. T. (2000). Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *Journal of Applied Physiology*, 88(2), 774-787.
- Booth, F. W., Laye, M. J., Lees, S. J., Rector, R. S., & Thyfault, J. P. (2008). Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *European journal of applied physiology*, 102(4), 381-390.
- Booth, F. W., Roberts, C. K., & Laye, M. J. (2012). Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology*.
- Borensztajn, J., Rone, M. S., Babirak, S. P., McGarr, J. A., & Oscai, L. B. (1975). Effect of exercise on lipoprotein lipase activity in rat heart and skeletal muscle. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 229(2), 394-397.
- Borody, T. J., Brandt, L. J., & Paramsothy, S. (2014). Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments. *Current opinion in gastroenterology*, 30(1), 97.
- Borowsky, S. J., Rubenstein, L. V., Meredith, L. S., Camp, P., Jackson Triche, M., & Wells, K. B. (2000). Who is at risk of nondetection of mental health problems in primary care?. *Journal of general internal medicine*, 15(6), 381-388.

- Bosma, H., Stansfeld, S. A., & Marmot, M. G. (1998). Job control, personal characteristics, and heart disease. *Journal of occupational health psychology*, 3(4), 402.
- Bouchard, C., & Rankinen, T. (2001). Individual differences in response to regular physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 33, 446–451.
- Bove, A. A. (Ed.). (2014). Exercise Medicine: Physiological Principles and Clinical Applications. *Academic Press*.
- Boyanapalli, S. S., & Kong, A. N. T. (2015). “Curcumin, the King of Spices”: Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological, and Inflammatory Diseases. *Current Pharmacology Reports*, 1-11.
- Boyle, P. A., Buchman, A. S., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., & Bennett, D. A. (2010). Physical Frailty Is Associated with Incident Mild Cognitive Impairment in Community Based Older Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(2), 248-255.
- Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F., Abbaspour, A., Tóth, M., ... & Pettersson, S. (2014). The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, 6(263), 263ra158-263ra158.
- Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., ... Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.
- Brenner, I. K., Shek, P. N., & Shephard, R. J. (1994). Infection in athletes. *Sports medicine*, 17(2), 86-107.
- Brodmann, K. (1960). On the comparative localization of the cortex. *Springfield, IL: Thomas*.

- Brown, G. K., Wallston, K. A., & Nicassio, P. M. (1989). Social Support and Depression in Rheumatoid Arthritis: A One Year Prospective Study¹. *Journal of Applied Social Psychology*, 19(14), 1164-1181.
- Brown, G. W., & Harris, T. (1978). Social origins of depression: a reply. *Psychological Medicine*, 8(04), 577-588.
- Mazure, C. M. (1998). Life stressors as risk factors in depression. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 5(3), 291-313.
- Brownson, R. C., Boehmer, T. K., & Luke, D. A. (2005). Declining rates of physical activity in the United States: what are the contributors?. *Annu. Rev. Public Health*, 26, 421-443.
- Bryck, R. L., & Fisher, P. A. (2012). Training the brain: practical applications of neural plasticity from the intersection of cognitive neuroscience, developmental psychology, and prevention science. *American Psychologist*, 67(2), 87.
- Buchman, A. S., Boyle, P. A., Yu, L., Shah, R. C., Wilson, R. S., & Bennett, D. A. (2012). Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*, 78(17), 1323-1329.
- Buck, S. M., Hillman, C. H., & Castelli, D. M. (2008). The relation of aerobic fitness to stroop task performance in preadolescent children. *Medicine and science in sports and exercise*, 40(1), 166-172.
- Bullo, M., Lamuela-Raventos, R., & Salas-Salvado, J. (2011). Mediterranean diet and oxidation: nuts and olive oil as important sources of fat and antioxidants. *Current topics in medicinal chemistry*, 11(14), 1797-1810.
- Burish, T. G., & Bradley, L. A. (1983). Coping with chronic disease.
- Burns, J. K. (2004). An evolutionary theory of schizophrenia: Cortical connectivity, metarepresentation, and the social brain. *Behavioral and Brain Sciences*, 27(06), 831-855.

- Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717), 1915-1920.
- Calabrese, F., Rossetti, A. C., Racagni, G., Gass, P., Riva, M. A., & Molteni, R. (2014). Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8.
- Calado, R. T., & Young, N. S. (2009). Telomere diseases. *New England Journal of Medicine*, 361(24), 2353-2365.
- Calder, P. C., Ahluwalia, N., Brouns, F., Buetler, T., Clement, K., Cunningham, K., ... Winklhofer-Roob, B. M. (2011). Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *British Journal of Nutrition*, 106(S3), S1-S78.
- Cameron, H. A., & Glover, L. R. (2015). Adult Neurogenesis: Beyond Learning and Memory*. *Annual review of psychology*, 66, 53-81.
- Campbell, S., & MacQueen, G. (2004). The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(6), 417.
- Camps, L., Reina, M., Llobera, M., Vilaro, S., & Olivecrona, T. (1990). Lipoprotein lipase: cellular origin and functional distribution. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 258(4), C673-C681.
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial ecology in health and disease*, 26.
- Carro, E., Nuñez, A., Busiguina, S., & Torres-Aleman, I. (2000). Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. *The Journal of Neuroscience*, 20(8), 2926-2933.
- Castelli, D. M., Hillman, C. H., Buck, S. M., & Erwin, H. E. (2007). Physical fitness and academic achievement in third-and fifth-grade students. *Journal of Sport and Exercise Psychology*, 29(2), 239.

- Cawley, J., & Meyerhoefer, C. (2012). The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *Journal of health economics*, 31(1), 219-230.
- Cerqueira, J. J., Mailliet, F., Almeida, O. F., Jay, T. M., & Sousa, N. (2007). The prefrontal cortex as a key target of the maladaptive response to stress. *The Journal of Neuroscience*, 27(11), 2781-2787.
- Chaddock, L., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Kim, J. S., Voss, M. W., VanPatter, M., ... Kramer, A. F. (2010a). A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain research*, 1358, 172-183.
- Chaddock, L., Erickson, K. I., Prakash, R. S., VanPatter, M., Voss, M. W., Pontifex, M. B., ... Kramer, A. F. (2010b). Basal ganglia volume is associated with aerobic fitness in preadolescent children. *Developmental neuroscience*, 32(3), 249.
- Chaddock, L., Hillman, C. H., Buck, S. M., & Cohen, N. J. (2011). Aerobic fitness and executive control of relational memory in preadolescent children. *Med Sci Sports Exerc*, 43(2), 344-9.
- Chang, J. Y., Antonopoulos, D. A., Kalra, A., Tonelli, A., Khalife, W. T., Schmidt, T. M., & Young, V. B. (2008). Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent clostridium difficile—associated diarrhea. *Journal of Infectious Diseases*, 197(3), 435-438.
- Chang, M., Jonsson, P. V., Snaedal, J., Bjornsson, S., Saczynski, J. S., Aspelund, T., ... Launer, L. J. (2010). The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES—Reykjavik Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65(12), 1369-1374.

- Chang, S. M., Hahm, B. J., Lee, J. Y., Shin, M. S., Jeon, H. J., Hong, J. P., ... Cho, M. J. (2008). Cross-national difference in the prevalence of depression caused by the diagnostic threshold. *Journal of affective disorders*, 106(1), 159-167.
- Charlson, F. J., Baxter, A. J., Dua, T., Degenhardt, L., Whiteford, H. A., & Vos, T. (2014). Excess mortality from mental, neurological and substance use disorders in the Global Burden of Disease Study 2010. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 1-20
- Cheng, Y., Chen, C. W., Chen, C. J., & Chiang, T. L. (2005). Job insecurity and its association with health among employees in the Taiwanese general population. *Social science & medicine*, 61(1), 41-52.
- Cheng, Y., Kawachi, I., Coakley, E. H., Schwartz, J., & Colditz, G. (2000). Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. *Bmj*, 320(7247), 1432-1436.
- Chennaoui, M., Arnal, P. J., Sauvet, F., & Léger, D. (2014). Sleep and exercise: A reciprocal issue?. *Sleep medicine reviews*.
- Chiang, J. J., Eisenberger, N. I., Seeman, T. E., & Taylor, S. E. (2012). Negative and competitive social interactions are related to heightened proinflammatory cytokine activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 1878-1882.
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 13(4), 260-270.
- Chodzko-Zajko, W. J. (2014). Exercise and physical activity for older adults.
- Chomitz, V. R., Slining, M. M., McGowan, R. J., Mitchell, S. E., Dawson, G. F., & Hacker, K. A. (2009). Is there a relationship between physical fitness and academic achievement? Positive results from public school children in the northeastern United States. *Journal of School Health*, 79(1), 30-37.

Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., ...

O'Toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.

Clapp, J. F., Simonian, S., Lopez, B., Appleby-Wineberg, S., & Harcar-Sevcik, R. (1998).

The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(3), 594-599.

Clark, S. A., Allard, T., Jenkins, W. M., & Merzenich, M. M. (1988). Receptive fields in the

body-surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs.

Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., ...

Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, *gutjnl-2013*.

Clelland, C. D., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G. D., Fragniere, A., Tyers, P., ...

Bussey, T. J. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, 325(5937), 210-213.

Clemenson, G. D., Deng, W., & Gage, F. H. (2015). Environmental enrichment and

neurogenesis: from mice to humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*.

Cohen, S., & Herbert, T. B. (1996). Health psychology: Psychological factors and physical

disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. *Annual review of psychology*, 47(1), 113-142.

Cohen, S., & Janicki-Deverts, D. (2009). Can we improve our physical health by altering our

social networks?. *Perspectives on Psychological Science*, 4(4), 375-378.

Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological stress and disease.

Jama, 298(14), 1685-1687.

- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults a meta-analytic study. *Psychological science*, 14(2), 125-130.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E., ... Kramer, A. F. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61(11), 1166-1170.
- Colton, C. W., & Manderscheid, R. W. (2006). PEER REVIEWED: Congruencies in Increased Mortality Rates, Years of Potential Life Lost, and Causes of Death Among Public Mental Health Clients in Eight States. *Preventing chronic disease*, 3(2).
- Conner, M., & Norman, P. (2005). Predicting health behaviour. McGraw-Hill International
- Connolly, P. H., Caiozzo, V. J., Zaldivar, F., Nemet, D., Larson, J., Hung, S. P., ... Cooper, D. M. (2004). Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of applied physiology*, 97(4), 1461-1469.
- Cooney, G. M., Dwan, K., Greig, C. A., Lawlor, D. A., Rimer, J., Waugh, F. R., ... Mead, G. E. (2013). Exercise for depression. *The Cochrane Library*.
- Cooper-Patrick, L., Gallo, J. J., Powe, N. R., Steinwachs, D. M., Eaton, W. W., & Ford, D. E. (1999). Mental health service utilization by African Americans and Whites: the Baltimore epidemiologic catchment area follow-up. *Medical Care*, 37(10), 1034-1045.
- Cordain, L., Gotshall, R. W., Eaton, S. B., & Eaton 3rd, S. B. (1998). Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *International journal of sports medicine*, 19(5), 328-335.
- Costigan, S. A., Barnett, L., Plotnikoff, R. C., & Lubans, D. R. (2013). The health indicators associated with screen-based sedentary behavior among adolescent girls: a systematic review. *Journal of Adolescent Health*, 52(4), 382-392.

- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., ... Ehrlich, S. D. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, 500(7464), 585-588.
- Cotler, S. J., Wartelle, C. F., Larson, A. M., Gretch, D. R., Jensen, D. M., & Carithers Jr, R. L. (2000). Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *Journal of viral hepatitis*, 7(3), 211-217.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in neurosciences*, 30(9), 464-472
- Couzin-Frankel, J. (2010). Inflammation bares a dark side. *Science*, 330(6011), 1621-1621.
- Creer, D. J., Romberg, C., Saksida, L. M., van Praag, H., & Bussey, T. J. (2010). Running enhances spatial pattern separation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(5), 2367-2372.
- Cryan, J. F. (2011). Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(38), 16050-16055.
- Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2015). More than a Gut Feeling: the Microbiota Regulates Neurodevelopment and Behavior. *Neuropsychopharmacology*, 40(1), 241-242.
- Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011). The microbiome gut brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterology & Motility*, 23(3), 187-192.
- Czurkó, A., Hirase, H., Csicsvari, J., & Buzsáki, G. (1999). Sustained activation of hippocampal pyramidal cells by 'space clamping' in a running wheel. *European Journal of Neuroscience*, 11(1), 344-352.

- Daar, A. S., Singer, P. A., Persad, D. L., Pramming, S. K., Matthews, D. R., Beaglehole, R., ... Bell, J. (2007). Grand challenges in chronic non-communicable diseases. *Nature*, 450(7169), 494-496.
- Dallman, M. F., Pecoraro, N., Akana, S. F., La Fleur, S. E., Gomez, F., Houshyar, H., ... Manalo, S. (2003). Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(20), 11696-11701.
- Danese, A., & McEwen, B.S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol. Behav.* 106, 29–39
- Danese, A., Pariante, C. M., Caspi, A., Taylor, A., & Poulton, R. (2007). Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(4), 1319-1324.
- Darwin, C. (1859). On the origins of species by means of natural selection. *London: Murray*.
- Das, P., & Samarasekera, U. (2012). The story of GBD 2010: a “super-human” effort. *The Lancet*, 380(9859), 2067-2070.
- DATA, S., searched EMBASE, W., & MEDLINE, P. (2015). Mortality in Mental Disorders and Global Disease Burden Implications A Systematic Review and Meta-analysis.
- Daviglus, M. L., Plassman, B. L., Pirzada, A., Bell, C. C., Bowen, P. E., Burke, J. R., ... & Williams, J. W. (2011). Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Archives of Neurology*, 68(9), 1185-1190.
- Davis, M. G., Fox, K. R., Hillsdon, M., Sharp, D. J., Coulson, J. C., & Thompson, J. L. (2011). Objectively measured physical activity in a diverse sample of older urban UK adults. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(4), 647-654.
- de Graaf, R., ten Have, M., van Gool, C., & van Dorsselaer, S. (2012). Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009. Results from the Netherlands Mental Health

- Survey and Incidence Study-2. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 47(2), 203-213.
- De Groot, M., Anderson, R., Freedland, K. E., Clouse, R. E., & Lustman, P. J. (2001). Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosomatic medicine*, 63(4), 619-630
- de Heredia, F. P., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2012). Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(02), 332-338.
- Denham, J., Marques, F. Z., O'Brien, B. J., & Charchar, F. J. (2014). Exercise: Putting action into our epigenome. *Sports Medicine*, 44(2), 189-209.
- de Rezende, L. F. M., Lopes, M. R., Rey-López, J. P., Matsudo, V. K. R., & do Carmo Luiz, O. (2014). Sedentary behavior and health outcomes: an overview of systematic reviews. *PloS one*, 9(8), e105620.
- Desbonnet, L., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota is essential for social development in the mouse. *Molecular psychiatry*, 19(2), 146-148.
- Dethlefsen, L., & Relman, D. A. (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4554-4561.
- Devins, G. M., & Binik, Y. M. (1996). Facilitating coping with chronic physical illness
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunologic research*, 58(2-3), 193-210.
- Diamond, A. (2014). Want to Optimize Executive Functions and Academic Outcomes?: Simple, Just Nourish the Human Spirit. *In Minnesota Symposia on Child Psychology* (Vol. 37, p. 205). NIH Public Access.
- Diamond, J. (2005). *Collapse: How societies choose to fail or succeed*. Penguin.iret,

- Diamond, J. (2012). *The world until yesterday: what can we learn from traditional societies?* .Penguin.
- Diamond, J. M., & Ordunio, D. (2005). Guns, germs, and steel. National Geographic.
- DiLorenzo, T. M., Bargman, E. P., Stucky-Ropp, R., Brassington, G. S., Frensch, P. A., & LaFontaine, T. (1999). Long-term effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Preventive medicine*, 28(1), 75-85.
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(13), 1237-1246.
- Ding, Q., Vaynman, S., Akhavan, M., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2006). Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience*, 140(3), 823-833.
- Dishman, R. K., Renner, K. J., White-Welkley, J. E., Burke, K. A., & Bunnell, B. N. (2000). Treadmill exercise training augments brain norepinephrine response to familiar and novel stress. *Brain research bulletin*, 52(5), 337-342.
- Dixit, A. R., & Crum, R. M. (2000). Prospective study of depression and the risk of heavy alcohol use in women. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 751-758.
- Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(26), 11971-11975.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Büchel, C., & May, A. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *The Journal of Neuroscience*, 26(23), 6314-6317.

- Du, M., Prescott, J., Kraft, P., Han, J., Giovannucci, E., Hankinson, S. E., & De Vivo, I. (2012). Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *American journal of epidemiology*, kwr330.
- Ducat, L., Philipson, L. H., & Anderson, B. J. (2014). The mental health comorbidities of diabetes. *JAMA*, 312(7), 691-692.
- Duclos, M., Virally, M.L., Dejager, S., (2011). Exercise in the management of type 2 diabetes mellitus: what are the benefits and how does it work? *Physician and Sportsmedicine* 39, 98–106.
- Du M, Prescott J, Kraft P et al. (2012). Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *American journal of epidemiology*. 175(5):414-22
- Dunstan, D. W., Salmon, J., Owen, N., Armstrong, T., Zimmet, P. Z., Welborn, T. A., ... & AusDiab Steering Committee. (2005). Associations of TV viewing and physical activity with the metabolic syndrome in Australian adults. *Diabetologia*, 48(11), 2254- 2261.
- Duvarci, S., & Paré, D. (2007). Glucocorticoids enhance the excitability of principal basolateral amygdala neurons. *The Journal of neuroscience*, 27(16), 4482-4491.
- Dyson, L.K. (2000). American cuisine in the 20th century. *Food Rev*, 23(1):2–7.
- Easterbrook, P. J., Gopalan, R., Berlin, J. A., & Matthews, D. R. (1991). Publication bias in clinical research. *The Lancet*, 337(8746), 867-872.
- Eaton, S. B., & Konner, M. (1985). Paleolithic nutrition: a consideration of its nature and current implications. *New England journal of medicine* (USA).
- Eaton, S. B., Konner, M., & Shostak, M. (1988). Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *The American journal of medicine*, 84(4), 739-749.

- Eaton, S. B., Shostak, M., & Konner, M. (1988). The first fitness formula. *The Paleolithic Prescription*, 168-199.
- Eaton, S. B., Strassman, B. I., Nesse, R. M., Neel, J. V., Ewald, P. W., Williams, G. C., ... Cordain, L. (2002). Evolutionary health promotion. *Preventive medicine*, 34(2), 109-118.
- Edwardson, C. L., Gorely, T., Davies, M. J., Gray, L. J., Khunti, K., Wilmot, E. G., ... Biddle, S. J. (2012). Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PloS one*, 7(4), e34916.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., ... Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269.
- Egger, G., & Dixon, J. (2010). Inflammatory effects of nutritional stimuli: further support for the need for a big picture approach to tackling obesity and chronic disease. *Obesity Reviews*, 11(2), 137-149.
- Egger, G., & Dixon, J. (2014). Beyond obesity and lifestyle: a review of 21st century chronic disease determinants. *BioMed research international*, 2014.
- Eisch, A. J., & Petrik, D. (2012). Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission?. *Science*, 338(6103), 72.
- Ekeland, E., Heian, F., Hagen, K. B., Abbott, J. M., & Nordheim, L. (2004). Exercise to improve self esteem in children and young people. *The Cochrane Library*.
- Epstein, L. H., Gordy, C. C., Raynor, H. A., Beddome, M., Kilanowski, C. K., & Paluch, R. (2001). Increasing fruit and vegetable intake and decreasing fat and sugar intake in families at risk for childhood obesity. *Obesity research*, 9(3), 171-178.

- Erickson, K. I., Banducci, S. E., Weinstein, A. M., MacDonald, A. W., Ferrell, R. E., Halder, I., ... & Manuck, S. B. (2013). The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates an effect of physical activity on working memory performance. *Psychological science*, 0956797613480367.
- Erickson, K. I., Hillman, C. H., & Kramer, A. F. (2015). Physical activity, brain, and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*.
- Erickson, K. I., Miller, D. L., & Roecklein, K. A. (2012). The aging hippocampus interactions between exercise, depression, and BDNF. *The Neuroscientist*, 18(1), 82-97.
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., ... Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, 75(16), 1415-1422.
- Estruch, R. (2010). Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(03), 333-340.
- Etgen, T., Sander, D., Huntgeburth, U., Poppert, H., Förstl, H., & Bickel, H. (2010). Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Archives of Internal Medicine*, 170(2), 186-193.
- Etnier, J. L., Caselli, R. J., Reiman, E. M., Alexander, G. E., Sibley, B. A., Tessier, D., & McLemore, E. C. (2007). Cognitive performance in older women relative to ApoE-e4 genotype and aerobic fitness. *Med. Sci. Sports Exerc*, 39(1), 199-207.
- Etnier, J. L., Shih, C. H., & Piepmeier, A. (2015). Behavioral interventions to benefit cognition. *Retos*, 27, 197-202.
- Evans, C. C., LePard, K. J., Kwak, J. W., Stancukas, M. C., Laskowski, S., Dougherty, J., ... Ciancio, M. J. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PloS one*, 9(3), e92193.

- Fabel, K., Fabel, K., Tam, B., Kaufer, D., Baiker, A., Simmons, N., ... Palmer, T. D. (2003). VEGF is necessary for exercise induced adult hippocampal neurogenesis. *European Journal of Neuroscience*, 18(10), 2803-2812.
- Fagundes, C. P., Bennett, J. M., Derry, H. M., & Kiecolt- Glaser, J. K. (2011). Relationships and inflammation across the lifespan: Social developmental pathways to disease. *Social and personality psychology compass*, 5(11), 891-903.
- Faith, M. S., Butryn, M., Wadden, T. A., Fabricatore, A., Nguyen, A. M., & Heymsfield, S. B. (2011). Evidence for prospective associations among depression and obesity in population- based studies. *Obesity Reviews*, 12(5), e438-e453.
- Fallon, B. A.; Nields, J. A. (1994). "Lyme disease: A neuropsychiatric illness". *The American journal of psychiatry* 151 (11): 1571–1583.
- Farmer, J., Zhao, X., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. *Neuroscience*, 124(1), 71-79.
- Farooq, R. K., Isingrini, E., Tanti, A., Le Guisquet, A. M., Arlicot, N., Minier, F., ... & Camus, V. (2012). Is unpredictable chronic mild stress (UCMS) a reliable model to study depression-induced neuroinflammation?. *Behavioural brain research*, 231(1), 130-137.
- Faulkner, G., & Sparkes, A. (1999). Exercise as therapy for schizophrenia: an ethnographic study. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 21(1), 52-69.
- Febbraio, M. A., & Pedersen, B.K. (2002). Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* ,16,1335–47.
- Fedewa, A. L., & Ahn, S. (2011). The effects of physical activity and physical fitness on children's achievement and cognitive outcomes: a meta-analysis. *Research quarterly for exercise and sport*, 82(3), 521-535.

- Fernandes, B. S., Berk, M., Turck, C. W., Steiner, J., & Goncalves, C. A. (2014). Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: a comparative meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 19(7), 750-751.
- Ferrie, J. E., Kivimäki, M., Akbaraly, T. N., Singh-Manoux, A., Miller, M. A., Gimeno, D., ... Shipley, M. J. (2013). Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *American journal of epidemiology*, kwt072.
- Finkelstein, E., Fiebelkorn, I. C., & Wang, G. (2005). The costs of obesity among full-time employees. *American Journal of Health Promotion*, 20(1), 45-51.
- Finkelstein, E. A., Trogon, J. G., Cohen, J. W., & Dietz, W. (2009). Annual medical spending attributable to obesity: payer-and service-specific estimates. *Health affairs*, 28(5), 822-831.
- Fisher, P. A., & Gunnar, M. R. (2010). Early life stress as a risk factor for disease in adulthood. *The impact of early life trauma on health and disease*, 133-141.
- Fiuza-Luces, C., Garatachea, N., Berger, N. A., & Lucia, A. (2013). Exercise is the real polypill. *Physiology*, 28(5), 330-358.
- Forbes, D., Thiessen, E. J., Blake, C. M., Forbes, S. S., & Forbes, S. (2014). Exercise programs for people with dementia. *Sao Paulo Medical Journal*, 132(3), 195-196.
- Ford, E. S. (2002). Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology*, 13(5), 561-568.
- Ford, E. S., & Caspersen, C. J. (2012). Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *International journal of epidemiology*, dys078.
- Foster, J. A., & Neufeld, K. A. M. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in neurosciences*, 36(5), 305-312.

- Franceschi, C. (2007). Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured?. *Nutrition reviews*, 65(suppl 3), S173-S176.
- Franceschi, C., & Campisi, J. (2014). Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(Suppl 1), 4-9.
- Friedenreich, C. M., Gregory, J., Kopciuk, K. A., Mackey, J. R., & Courneya, K. S. (2009). Prospective cohort study of lifetime physical activity and breast cancer survival. *International Journal of Cancer*, 124(8), 1954-1962.
- Friedman, E. M., & Herd, P. (2010). Income, education, and inflammation: differential associations in a national probability sample (the MIDUS study). *Psychosomatic Medicine*, 72(3), 290.
- Friedman, E. M., Christ, S. L., & Mroczek, D. K. (2015). Inflammation Partially Mediates the Association of Multimorbidity and Functional Limitations in a National Sample of Middle-Aged and Older Adults The MIDUS Study. *Journal of aging and health*, 0898264315569453.
- Frodl, T., Schaub, A., Banac, S., Charypar, M., Jäger, M., Kümmler, P., ... Meisenzahl, E. M. (2006). Reduced hippocampal volume correlates with executive dysfunctioning in major depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 31(5), 316.
- Fukao, K., Shimada, K., Naito, H., Sumiyoshi, K., Inoue, N., Iesaki, T., ... Daida, H. (2010). Voluntary exercise ameliorates the progression of atherosclerotic lesion formation via anti-inflammatory effects in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 17(12), 1226-1236.
- Gapin, J. I., Labban, J. D., & Etnier, J. L. (2011). The effects of physical activity on attention deficit hyperactivity disorder symptoms: the evidence. *Preventive Medicine*, 52, 70-74.

- Gareau, M. G., Jury, J., MacQueen, G., Sherman, P. M., & Perdue, M. H. (2007). Probiotic treatment of rat pups normalises corticosterone release and ameliorates colonic dysfunction induced by maternal separation. *Gut*, 56(11), 1522-1528.
- Gates, N., Singh, M. A. F., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. (2013). The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(11), 1086-1097.
- Gerland, P., Raftery, A. E., Ševčíková, H., Li, N., Gu, D., Spoorenberg, T., ... Wilmoth, J. (2014). World population stabilization unlikely this century. *Science*, 346(6206), 234-237.
- Gilbert, P. E., Kesner, R. P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: a double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 11(6), 626-636.
- Gimeno, D., Brunner, E. J., Lowe, G. D., Rumley, A., Marmot, M. G., & Ferrie, J. E. (2007). Adult socioeconomic position, C-reactive protein and interleukin-6 in the Whitehall II prospective study. *European journal of epidemiology*, 22(10), 675-683.
- Giugliano, D., Ceriello, A., & Esposito, K. (2006). The effects of diet on inflammation: emphasis on the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 48(4), 677-685.
- Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: Implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5, 243-251. doi:10.1038/nri1571
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(9), 607-615.
- Goldacre, B. (2014). *Bad Pharma: How drug companies mislead doctors and harm patients*. Macmillan.

Goldman-Rakic, P. S. (1995). Architecture of the prefrontal cortex and the central executive.

Annals of the New York Academy of Sciences, 769(1), 71-84.

Gomez- Pinilla, F., & Hillman, C. (2013). The influence of exercise on cognitive abilities.

Comprehensive Physiology.

Gondalia, S., & Scholey, A. (2015). Gastrointestinal microbiota, diet and brain functioning.

Microbiology Australia, 36(1), 25-28

Goodell, S., Druss, B. G., Walker, E. R., & MAT, M. (2011). Mental disorders and medical

comorbidity. *Robert Wood Johnson Foundation*, 2.

Goosens, K. A., & Sapolsky, R. M. (2010). 13 Stress and Glucocorticoid Contributions to

Normal and Pathological Aging. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*,

305.

Gould, E., Tanapat, P., McEwen, B. S., Flügge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of

granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress.

Proceedings of the National Academy of Sciences, 95(6), 3168-3171.

Gould, E. Tanapat, P. P., McEwen B. S, Flugge, G., & Fuchs, E. (1998). Proliferation of

granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress,

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 95,

3168–3171.

Green, C. W., & Reid, D. H. (1999). A behavioral approach to identifying sources of

happiness and unhappiness among individuals with profound multiple disabilities.

Behavior Modification, 23(2), 280-293.

Greenwood, B. N., Foley, T. E., Day, H. E., Burhans, D., Brooks, L., Campeau, S., &

Fleshner, M. (2005). Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, 5-HT 1A, 5-

HT 1B, and alpha 1b-adrenergic receptor mRNA in the rat raphe nuclei. *Biological*

Psychiatry, 57(5), 559-568.

- Grivennikov, S. I., Greten, F. R., & Karin, M. (2010). Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*, 140(6), 883-899.
- Grönlund, M. M., Lehtonen, O. P., Eerola, E., & Kero, P. (1999). Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 28(1), 19-25.
- Grøntved, A., & Hu, F. B. (2011). Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *Jama*, 305(23), 2448-2455.
- Guan, Z., and Fang, J. (2006). Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. *Brain Behav. Immun.* 20, 64–71. doi: 10.1016/j.bbi.2005.04.005
- Gujral, S., Manuck, S. B., Ferrell, R. E., Flory, J. D., & Erickson, K. I. (2014). The BDNF Val66Met polymorphism does not moderate the effect of self-reported physical activity on depressive symptoms in midlife. *Psychiatry research*, 218(1), 93-97.
- Gutin, B., Barbeau, P., & Yin, Z. (2004). Exercise interventions for prevention of obesity and related disorders in youths. *Quest*, 56(1), 120-141.
- Haakstad, L. A., & Bø, K. (2011). Exercise in pregnant women and birth weight: a randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 11(1), 66.
- Hamer, M., & Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological medicine*, 39(01), 3-11.
- Hamer, M., Stamatakis, E., & Mishra, G. D. (2010). Television-and screen-based activity and mental well-being in adults. *American journal of preventive medicine*, 38(4), 375-380.

- Hamilton, M. T., Etienne, J., McClure, W. C., Pavey, B. S., & Holloway, A. K. (1998). Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 275(6), 1016-1022.
- Hamilton, M. T., Hamilton, D. G., & Zderic, T. W. (2007). Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, 56(11), 2655-2667.
- Hamilton, M. T., Healy, G. N., Dunstan, D. W., Zderic, T. W., & Owen, N. (2008). Too little exercise and too much sitting: inactivity physiology and the need for new recommendations on sedentary behavior. *Current cardiovascular risk reports*, 2(4), 292-298.
- Hansmann, R., Hug, S. M., & Seeland, K. (2007). Restoration and stress relief through physical activities in forests and parks. *Urban Forestry & Urban Greening*, 6(4), 213-225.
- Hansson, G. K., Robertson, A. K. L., & Söderberg-Nauclér, C. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 1, 297-329.
- Hariri, A. R., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *The Journal of neuroscience*, 23(17), 6690-6694.
- Harrow, M., Jobe, T. H., & Faull, R. N. (2012). Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychological medicine*, 42(10), 2145-2155.
- Head, D., Bugg, J. M., Goate, A. M., Fagan, A. M., Mintun, M. A., Benzinger, T., ... & Morris, J. C. (2012). Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. *Archives of neurology*, 69(5), 636-643.

- Hassmen, P., Koivula, N., & Uutela, A. (2000). Physical exercise and psychological well-being: a population study in Finland. *Preventive medicine*, 30(1), 17-25.
- Healy, B., Levin, E., Perrin, K., Weatherall, M., & Beasley, R. (2010). Prolonged work-and computer-related seated immobility and risk of venous thromboembolism. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 103(11), 447-454.
- Healy, G. N., Matthews, C. E., Dunstan, D. W., Winkler, E. A., & Owen, N. (2011). Sedentary time and cardio-metabolic biomarkers in US adults: NHANES 2003–06, *Eur. Heart J.* 32, 590–597.
- Heath, G. W., Gavin, J. R., Hinderliter, J. M., Hagberg, J. M., Bloomfield, S. A., & Holloszy, J. O. (1983). Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology*, 55(2), 512-517.
- Heffner, K. L., Waring, M. E., Roberts, M. B., Eaton, C. B., & Gramling, R. (2011). Social isolation, C-reactive protein, and coronary heart disease mortality among community-dwelling adults. *Social Science & Medicine*, 72(9), 1482-1488.
- Hiles, S. A., Baker, A. L., de Malmanche, T., McEvoy, M., Boyle, M., & Attia, J. (2015). Unhealthy lifestyle may increase later depression via inflammation in older women but not men. *Journal of Psychiatric Research*.
- Hill, M. J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(2), S43-S45.
- Hillman, C. H., Buck, S. M., Themanson, J. R., Pontifex, M. B., & Castelli, D. M. (2009). Aerobic fitness and cognitive development: Event-related brain potential and task performance indices of executive control in preadolescent children. *Developmental psychology*, 45(1), 114.
- Hitos, K., Cannon, M., Cannon, S., Garth, S., & Fletcher, J. P. (2007). Effect of leg exercises on popliteal venous blood flow during prolonged immobility of seated subjects:

- implications for prevention of travel- related deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(9), 1890-1895.
- Hoare, E., Skouteris, H., Fuller Tyszkiewicz, M., Millar, L., & Allender, S. (2014). Associations between obesogenic risk factors and depression among adolescents: a systematic review. *Obesity Reviews*, 15(1), 40-51.
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1678S-1688S.
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.
- Holmes, A., & Wellman, C. L. (2009). Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6), 773-783.
- Holsboer, F., & Ising, M. (2010). Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy. *Annual review of psychology*, 61, 81-109.
- Holt, E. M., Steffen, L. M., Moran, A., Basu, S., Steinberger, J., Ross, J. A., ... Sinaiko, A. R. (2009). Fruit and vegetable consumption and its relation to markers of inflammation and oxidative stress in adolescents. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(3), 414-421.
- Holt-Lunstad, J., Smith, T. B., & Layton, J. B. (2010). Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS medicine*, 7(7), e1000316.
- Hooper, L. V., Littman, D. R., & Macpherson, A. J. (2012). Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*, 336(6086), 1268-1273.

- Horikawa, N., Yamazaki, T., Izumi, N., & Uchihara, M. (2003). Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *General hospital psychiatry*, 25(1), 34-38.
- Horikawa, N., Yamazaki, T., Izumi, N., & Uchihara, M. (2003). Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *General hospital psychiatry*, 25(1), 34-38.
- Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860-867.
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463.
- Hublin, J. J., Neubauer, S., & Gunz, P. (2015). Brain ontogeny and life history in Pleistocene hominins. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 370(1663), 20140062.
- Hu, F. B., Leitzmann, M. F., Stampfer, M. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2001). Physical activity and television watching in relation to risk for type 2 diabetes mellitus in men. *Archives of internal medicine*, 161(12), 1542-1548.
- Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*, 289(14), 1785-1791.
- Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207-214.
- Ilsley, J., Moffoot, A., & O'Carroll, R., (1995). An analysis of memory dysfunction in major depression. *J. Affect. Disord.* 35, 1-9.

- Irwin, M. R. (2007). Human psychoneuroimmunology. K. Vedhara (Ed.). *Oxford University Press*.
- Isganaitis, E., & Lustig, R. H. (2005). Fast food, central nervous system insulin resistance, and obesity. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(12), 2451-2462.
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis*. *Endocrine reviews*, 12(2), 118-134.
- Jakes, R. W., Day, N. E., Khaw, K. T., Luben, R., Oakes, S., Welch, A., ... Wareham, N. J. (2003). Television viewing and low participation in vigorous recreation are independently associated with obesity and markers of cardiovascular disease risk: EPIC-Norfolk population-based study. *European journal of clinical nutrition*, 57(9), 1089-1096.
- Janeway, C. A., Travers, P., & Walport, M. (1999). Immunobiology: the immune system in health and disease (Vol. 157, pp. 174-176). New York, NY;: *Current Biology Publications*.
- Jauch-Chara, K., & Oltmanns, K. M. (2014). Obesity—A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Progress in neurobiology*, 114, 84-101.
- Jefferson, A. L., Massaro, J. M., Wolf, P. A., Seshadri, S., Au, R., Vasan, R. S., ... DeCarli, C. (2007). Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume The Framingham Heart Study. *Neurology*, 68(13), 1032-1038.
- Kaas, J. H. (1999). The transformation of association cortex into sensory cortex. *Brain Research Bulletin*, 50, 425.
- Kaas, J. H. (2000). Why is brain size so important: Design problems and solutions as neocortex gets bigger or smaller. *Brain and Mind*, 1(1), 7-23.

- Kaas, J. H., Nelson, R. J., Sur, M., Lin, C. S., & Merzenich, M. M. (1979). Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science*, 204(4392), 521-523.
- Kamarck, T. W., Schwartz, J. E., Shiffman, S., Muldoon, M. F., Sutton Tyrrell, K., & Janicki, D. L. (2005). Psychosocial stress and cardiovascular risk: What is the role of daily experience?. *Journal of personality*, 73(6), 1749-1774.
- Kampert, J. B., Blair, S. N., Barlow, C. E., & Kohl, H. W. (1996). Physical activity, physical fitness, and all-cause and cancer mortality: a prospective study of men and women. *Annals of epidemiology*, 6(5), 452-457.
- Kang, D. W., Park, J. G., Ilhan, Z. E., Wallstrom, G., LaBaer, J., Adams, J. B., & Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One*, 8(7), e68322.
- Kangas, M., Henry, J. L., & Bryant, R. A. (2005). The course of psychological disorders in the 1st year after cancer diagnosis. *Journal of consulting and clinical psychology*, 73(4), 763
- Kantor, M. A., Cullinane, E. M., Herbert, P. N., & Thompson, P. D. (1984). Acute increase in lipoprotein lipase following prolonged exercise. *Metabolism*, 33(5), 454-457.
- Kaplan, B. J., Rucklidge, J. J., Romijn, A., & McLeod, K. (2015). The Emerging Field of Nutritional Mental Health Inflammation, the Microbiome, Oxidative Stress, and Mitochondrial Function. *Clinical Psychological Science*, 2167702614555413.
- Kaplan, H., Hill, K., Lancaster, J., & Hurtado, A. M. (2000). A theory of human life history evolution: diet, intelligence, and longevity. *Evolutionary Anthropology Issues News and Reviews*, 9(4), 156-185.

- Kasapis, C., & Thompson, P. D. (2005). The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(10), 1563-1569.
- Katzmarzyk, P. T., Janssen, I., & Ardern, C. I. (2003). Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obesity reviews*, 4(4), 257-290.
- Kessler, R. C., & Üstün, T. B. (Eds.). (2008). *The WHO World Mental Health Surveys: global perspectives on the epidemiology of mental disorders* (pp. 1-580). New York: Cambridge University Press.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.
- Kessler, R. C., Birnbaum, H., Bromet, E., Hwang, I., Sampson, N., & Shahly, V. (2010). Age differences in major depression: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Psychological medicine*, 40(02), 225-237.
- Kessler, R. C., Cox, B. J., Green, J. G., Ormel, J., McLaughlin, K. A., Merikangas, K. R., ... Zaslavsky, A. M. (2011). The effects of latent variables in the development of comorbidity among common mental disorders. *Depression and anxiety*, 28(1), 29-39.
- Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A., & Hen, R. (2012). Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature neuroscience*, 15(12), 1613-1620.
- Khoruts, A., Dicksved, J., Jansson, J. K., & Sadowsky, M. J. (2010). Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(5), 354-360.

- Kiecolt-Glaser, J. K., Glaser, R., & Christian, L. M. (2014). Omega-3 fatty acids and stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing. *Military medicine*, 179(11S), 129-133.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Gouin, J. P., & Hantsoo, L. (2010). Close relationships, inflammation, and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 33-38.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Kennedy, S., Malkoff, S., Fisher, L., Speicher, C. E., & Glaser, R. (1988). Marital discord and immunity in males. *Psychosomatic Medicine*, 50(3), 213-229.
- Kilpatrick, M., Sanderson, K., Blizzard, L., Teale, B., & Venn, A. (2013). Cross-sectional associations between sitting at work and psychological distress: reducing sitting time may benefit mental health. *Mental Health and Physical Activity*, 6(2), 103-109.
- King, D. E., Mainous, A.G., Buchanan, T. A., & Pearson, W. S. (2003). C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 26, 535–1539.
- Kirsch, I. (2010). *Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth*. Basic Books.
- Kleiber, D. A., & Roberts, G. C. (1981). The effects of sport experience in the development of social character: An exploratory investigation. *Journal of Sport Psychology*.
- Knowles, S. R., Nelson, E. A., & Palombo, E. A. (2008). Investigating the role of perceived stress on bacterial flora activity and salivary cortisol secretion: A possible mechanism underlying susceptibility to illness. *Biological Psychology*, 77, 132–137.
- Kobilo, T., Liu, Q. R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning & memory*, 18(9), 605-609.
- Kohl, H. W., Craig, C. L., Lambert, E. V., Inoue, S., Alkandari, J. R., Leetongin, G, ... Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). The pandemic of physical inactivity: global action for public health. *The Lancet*, 380(9838), 294-305.

- Kohman, R. A., Rodriguez-Zas, S. L., Southey, B. R., Kelley, K. W., Dantzer, R., & Rhodes, J. S. (2011). Voluntary wheel running reverses age-induced changes in hippocampal gene expression. *PLoS One*, 6(8), e22654.
- Kong, L. C., Holmes, B. A., Cotillard, A., Habi-Rachedi, F., Brazeilles, R., Gougis, S., ... Clément, K. (2014). Dietary patterns differently associate with inflammation and gut microbiota in overweight and obese subjects. *PloS one*, 9(10), e109434.
- Koolschijn, P.C., van Haren, N.E., Lensvelt-Mulders, G.J., Hulshoff Pol, H.E., Kahn, R.S., (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping* 30, 3719–3735.
- Koponen, H., Jokelainen, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Kumpusalo, E., & Vanhala, M. (2008). Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. *The Journal of clinical psychiatry*, 69(2), 178-182.
- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., ... Pedersen, B. K. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(2), 431-438.
- Lambert, J. E., Myslicki, J. P., Bomhof, M. R., Belke, D. D., Shearer, J., & Reimer, R. A. (2015). Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, (ja).
- Lancaster, G. I., & Febbraio, M. A. (2014). The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in immunology*, 35(6), 262-269.
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., & Bor, D. H. (2000). Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *Jama*, 284(20), 2606-2610.
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess early mortality in schizophrenia. *Annual review of clinical psychology*, 10, 425-448.

- Lawley, T. D., & Walker, A. W. (2013). Intestinal colonization resistance. *Immunology*, 138(1), 1-11.
- Lawrence, D. (2014). Excess mortality, mental illness and global burden of disease. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 1-3.
- Leary, M. R., & Cottrell, C. A. (2013). Evolutionary Perspectives on Interpersonal Acceptance and. *The Oxford Handbook of Social Exclusion*, 9.
- LeBlanc, A. G., Spence, J. C., Carson, V., Connor Gorber, S., Dillman, C., Janssen, I., ... Tremblay, M. S. (2012). Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in the early years (aged 0–4 years). *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37(4), 753-772.
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546.
- Lee, I. M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N., Katzmarzyk, P. T., & Lancet Physical Activity Series Working Group. (2012). Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The lancet*, 380(9838), 219-229.
- Lee, Y. K., & Mazmanian, S. K. (2010). Has the microbiota played a critical role in the evolution of the adaptive immune system?. *Science*, 330(6012), 1768-1773.
- Lees, C., & Hopkins, J. (2013). Peer Reviewed: Effect of Aerobic Exercise on Cognition, Academic Achievement, and Psychosocial Function in Children: A Systematic Review of Randomized Control Trials. *Preventing chronic disease*, 10.
- Leonard, W. R., Snodgrass, J. J., & Robertson, M. L. (2010). Evolutionary perspectives on fat ingestion and metabolism in humans. *Fat Detection: Taste, Texture, and Post Ingestive Effects*, 3-18.

- Lepping, P., Sambhi, R. S., Whittington, R., Lane, S., & Poole, R. (2011). Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, *198*(5), 341-345.
- Lerner, R. M. (1991). Changing organism-context relations as the basic process of development: A developmental contextual perspective.
- Leser, T. D., & Mølbak, L. (2009). Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environmental microbiology*, *11*(9), 2194-2206.
- Leucht, S., Arbter, D., Engel, R. R., Kissling, W., & Davis, J. M. (2009). How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Molecular psychiatry*, *14*(4), 429-447.
- Leucht, S., Kane, J. M., Etschel, E., Kissling, W., Hamann, J., & Engel, R. R. (2006). Linking the PANSS, BPRS, and CGI: clinical implications. *Neuropsychopharmacology*, *31*(10), 2318-2325.
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science*, *315*(5814), 961-966.
- Levine, J. A. (2014). Lethal Sitting: Homo Sedentarius Seeks Answers. *Physiology*, *29*(5), 300-301.
- Levine, J. A., Eberhardt, N. L., & Jensen, M. D. (1999). Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*, *283*(5399), 212-214.
- Levine, J. A., Lanningham-Foster, L. M., McCrady, S. K., Krizan, A. C., Olson, L. R., Kane, P. H., ... Clark, M. M. (2005). Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*, *307*(5709), 584-586.

- Levine, J. A., McCrady, S. K., Lanningham-Foster, L. M., Kane, P. H., Foster, R. C., & Manohar, C. U. (2008). The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity. *Diabetes*, 57(3), 548-554.
- Levine, J. A., Schleusner, S. J., & Jensen, M. D. (2000). Energy expenditure of nonexercise activity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1451-1454.
- Levine, J. A., Vander Weg, M. W., Hill, J. O., & Klesges, R. C. (2006). Non-exercise activity thermogenesis the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 26(4), 729-736.
- Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(31), 11070-11075.
- Libby, P. (2007). Inflammatory Mechanisms: The Molecular Basis of Inflammation and Disease. *Nutrition Reviews*, 65(s3), S140-S146.
- Li, Y., Ismail, A. I., Ge, Y., Tellez, M., & Sohn, W. (2007). Similarity of bacterial populations in saliva from African-American mother-child dyads. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 3082-3085.
- Lieberman, D. (2013). *The Story of the Human Body: Evolution, Health and Disease*. Penguin UK.
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., ... Davis, A. (2013). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2224-2260.
- Lindamer, L. A., McKibbin, C., Norman, G. J., Jordan, L., Harrison, K., Abeyesinhe, S., &

- Patrick, K. (2008). Assessment of physical activity in middle-aged and older adults with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 104(1), 294-301.
- Lindholm, M. E., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D., Rundqvist, H., Ekström, T. J., Tegnér, J., & Sundberg, C. J. (2014). An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics*, (just-accepted), 00-00.
- Ling, C., & Rönn, T. (2014). Epigenetic adaptation to regular exercise in humans. *Drug discovery today* 19(7), 1015-1018.
- Liu, J., Yeo, H. C., Övervik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S. J., Chu, D. W., ... Ames, B. N. (2000). Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 21-28.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Graf, P., Beattie, B. L., Ashe, M. C., & Handy, T. C. (2010). Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*, 170(2), 170-178.
- Liu-Ambrose, T., Nagamatsu, L. S., Voss, M. W., Khan, K. M., & Handy, T. C. (2012). Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiology of aging*, 33(8), 1690-1698.
- Longo, V. D., & Mattson, M. P. (2014). Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell metabolism*, 19(2), 181-192.
- Loprinz, P. D. (2015). Frequency of moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) is a greater predictor of systemic inflammation than total weekly volume of MVPA: Implications for physical activity promotion. *Physiology & Behavior*, 141, 46–50
- Lotrich, F. E. (2014). Inflammatory cytokine-associated depression. *Brain research*.
- Lu, B., Nagappan, G., & Lu, Y. (2014). BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction. In *Neurotrophic Factors* (pp. 223-250). Springer Berlin Heidelberg.

- Lucas, M., Mekary, R., Pan, A., Mirzaei, F., O'Reilly, É. J., Willett, W. C., ... Ascherio, A. (2011). Relation between clinical depression risk and physical activity and time spent watching television in older women: a 10-year prospective follow-up study. *American journal of epidemiology*, 174(9), 1017-1027.
- Luoto, R., Kalliomäki, M., Laitinen, K., & Isolauri, E. (2010). The impact of perinatal probiotic intervention on the development of overweight and obesity: follow-up study from birth to 10 years. *International journal of obesity*, 34(10), 1531-1537.
- Luyten, P. (2013). Treatment of depression: are we finally on the right track?. *Current Medical Research & Opinion*, 29(7), 835-838.
- Lyons, R. F., Sullivan, M. J., Ritvo, P. G., & Coyne, J. C. (1995). Relationships in chronic illness and disability. Sage Publications, Inc.
- Madsen, T. M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T. G., Lindvall, O., & Tingström, A. (2000). Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biological psychiatry*, 47(12), 1043-1049.
- Maes, M., Bosmans, E., Suy, E., Vandervorst, C., De Jonckheere, C., & Raus, J. (1990). Immune disturbances during major depression: Upregulated expression of Interleukin-2 receptors. *Neuropsychobiology*, 24, 115-120.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., & Frith, C. D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(8), 4398-4403.
- Maguire, E. A., Woollett, K., & Spiers, H. J. (2006). London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus*, 16(12), 1091-1101.
- Malina, R. M., & Little, B. B. (2008). Physical activity: the present in the context of the past. *American Journal of Human Biology*, 20(4), 373-391.

- Manne, S. L., & Zautra, A. J. (1989). Spouse criticism and support: their association with coping and psychological adjustment among women with rheumatoid arthritis. *Journal of personality and social psychology*, 56(4), 608.
- Marques-Aleixo, I., Oliveira, P. J., Moreira, P. I., Magalhaes, J., & Ascensão, A. (2012). Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in neurobiology*, 99(2), 149-162.
- Marsh, H. W., & Kleitman, S. (2003). School athletic participation: Mostly gain with little pain. *Journal of sport and exercise psychology*, 25(2), 205-228.
- Marsland, A. L., Cohen, S., Rabin, B. S., & Manuck, S. B. (2001). Associations between stress, trait negative affect, acute immune reactivity, and antibody response to hepatitis B injection in healthy young adults. *Health Psychology*, 20(1), 4.
- Martinsen, E. W., Strand, J., Paulsson, G., & Kaggstad, J. (1989). Physical fitness level in patients with anxiety and depressive disorders. *International journal of sports medicine*, 10(1), 58-61.
- Matsumoto, M., Kurihara, S., Kibe, R., Ashida, H., & Benno, Y. (2011). Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS One*, 6(8), e23652.
- Matthews, C. E., Chen, K. Y., Freedson, P. S., Buchowski, M. S., Beech, B. M., Pate, R. R., & Troiano, R. P. (2008). Amount of time spent in sedentary behaviors in the United States, 2003–2004. *American journal of epidemiology*, 167(7), 875-881.
- Matthews, K. A., Owens, J. F., Allen, M. T., & Stoney, C. M. (1992). Do cardiovascular responses to laboratory stress relate to ambulatory blood pressure levels?: Yes, in some of the people, some of the time. *Psychosomatic medicine*, 54(6), 686-697.
- McArdle, W. D., Katch, F. I., & Katch, V. L. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins.

- McAuley, E., & Rudolph, D. L. (2010). Physical activity, aging, and psychological well-being. *JAPA*, 3(1).
- McClintock, M. K., Kozloski, M., & Li, T. (2013). Social Isolation and Adult Mortality The Role of Chronic Inflammation and Sex Differences. *Journal of health and social behavior*, 0022146513485244.
- McCrary-Spitzer, S. K., & Levine, J. A. (2012). Nonexercise activity thermogenesis: a way forward to treat the worldwide obesity epidemic. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 8(5), 501-506
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 338, 171-9.
- McEwen, B. S. (2012). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(Supplement 2), 17180-17185.
- McEwen, B. S. (2014). The Brain on Stress: The Good and the Bad. In *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders* (pp. 1-18). Springer New York.
- McEwen, B. S., & Karatsoreos, I. N. (2015). Sleep Deprivation and Circadian Disruption: Stress, Allostasis, and Allostatic Load. *Sleep Medicine Clinics*, 10(1), 1-10.
- McKeown, T. (1988). *The origins of human disease continued*. Basil Blackwell.
- Yang, Y. C., McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 34(1), 41.
- McKinnon, W., Weisse, C. S., Reynolds, C. P., Bowles, C. A., & Baum, A. (1989). Chronic stress, leukocyte subpopulations, and humoral response to latent viruses. *Health Psychology*, 8(4), 389.

- McLennan, W., & Podger, A. S. (1998). National Nutrition Survey Users' Guide, 1995. *Australian Bureau of Statistics [and] Commonwealth Department of Health and Family Services*.
- McNulty, N. P., Yatsunencko, T., Hsiao, A., Faith, J. J., Muegge, B. D., Goodman, A. L., ... Gordon, J. I. (2011). The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. *Science translational medicine*, 3(106), 106
- McTiernan, A. (2008). Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature reviews. Cancer*, 8(3):205-2011
- Mercken, E. M., Carboneau, B. A., Krzysik-Walker, S. M., & de Cabo, R. (2012). Of mice and men: the benefits of caloric restriction, exercise, and mimetics. *Ageing research reviews*, 11(3), 390-398.
- Méthot, P. O. (2015). Darwin, Evolution, and Medicine: Historical and Contemporary Perspectives. In *Handbook of Evolutionary Thinking in the Sciences* (pp. 587-617). Springer Netherlands
- Mikus, C. R., Boyle, L. J., Borengasser, S. J., Oberlin, D. J., Fletcher, J., Meers, G. M., ... Thyfault, J. P. (2013). Simvastatin impairs exercise training adaptations. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(8), 709-714.
- Middleton, L. E., Barnes, D. E., Lui, L. Y., & Yaffe, K. (2010). Physical activity over the life course and its association with cognitive performance and impairment in old age. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(7), 1322-1326.
- Miller, A. A., & Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain, behavior, and immunity*, 42, 10-21.

- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis, *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, 7, 223–230.
- Miller, M. A., & Cappuccio, F. P. (2007). Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. *Current vascular pharmacology*, 5(2), 93-102.
- Miracle, A. D., Brace, M. F., Huyck, K. D., Singler, S. A., & Wellman, C. L. (2006). Chronic stress impairs recall of extinction of conditioned fear. *Neurobiology of learning and memory*, 85(3), 213-218.
- Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2013). Depressive disorders and suicide: epidemiology, risk factors, and burden. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2372-2374.M
- Mirowsky, J. (2011). Cognitive decline and the default American lifestyle. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66(suppl 1), i50-i58.
- Mittal, V. A., Gupta, T., Orr, J. M., Pelletier-Baldelli, A., Dean, D. J., Lunsford-Avery, J. R., ... Millman, Z. B. (2013). Physical activity level and medial temporal health in youth at ultra high-risk for psychosis. *Journal of abnormal psychology*, 122(4), 1101.
- Monroe, S. M., & Harkness, K. L. (2011). Recurrence in major depression: A conceptual analysis. *Psychological Review*, 118, 655– 674.
- Moore, C. J., & Cunningham, S. A. (2012). Social position, psychological stress, and obesity: a systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(4), 518-526.
- Morrison, A. P., Hutton, P., Shiers, D., & Turkington, D. (2012). Antipsychotics: is it time to introduce patient choice?. *The British Journal of Psychiatry*, 201(2), 83-84.

- Mortensen, P. B., & Clausen, M. R. (1996). Short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(S216), 132-148.
- Motivala, S. J. (2011). Sleep and inflammation: psychoneuroimmunology in the context of cardiovascular disease. *Annals of Behavioral Medicine*, 42(2), 141-152.
- Mrazek, D. A., Hornberger, J. C., Altar, C. A., & Degtiar, I. (2014). A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatric services*.
- Munhoz, C. D., García-Bueno, B., Madrigal, J. L. M., Lepsch, L. B., Scavone, C., & Leza, J. C. (2008). Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41(12), 1037-1046.
- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y., Kubo, C., & Senba, E. (2005). Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience research*, 53(2), 129-139.
- Murray, D. K., Sacheli, M. A., Eng, J. J., & Stoessl, A. J. (2014). The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Translational neurodegeneration*, 3(1), 5.
- Musselman, D. L., Evans, D. L., & Nemeroff, C. B. (1998). The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Archives of general psychiatry*, 55(7), 580-592.
- Must, A., & Strauss, R. S. (1999). Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 23, S2-11.
- Naci, H., & Ioannidis, J. P. (2013). Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *Bmj*, 347, f5577.

- Nagahara, A. H., & Tuszynski, M. H. (2011). Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nature reviews Drug discovery*, 10(3), 209-219.
- Nakashiba, T., Cushman, J. D., Pelkey, K. A., Renaudineau, S., Buhl, D. L., McHugh, T. J., ... Tonegawa, S. (2012). Young dentate granule cells mediate pattern separation, whereas old granule cells facilitate pattern completion. *Cell*, 149(1), 188-201.
- Nakazawa, T., Okubo, Y., Suwazono, Y., Kobayashi, E., Komine, S., Kato, N., & Nogawa, K. (2002). Association between duration of daily VDT use and subjective symptoms. *American Journal of Industrial Medicine*, 42(5), 421-426.
- Neeper, S. A., Góaucetemez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. (1995). Exercise and brain neurotrophins.
- Neeper, S. A., Gómez-Pinilla, F., Choi, J., & Cotman, C. W. (1996). Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain research*, 726(1), 49-56.
- Nickerson, M., Elphick, G.F., Campisi, J., Greenwood, B.N., Fleshner, M., 2005. Physical activity alters the brain Hsp72 and IL-1beta responses to peripheral E. coli challenge.
- Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., & Pettersson, S. (2012). Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), 1262-1267.
- Nieman, D. C., Johanssen, L. M., Lee, J. W., & Arabatzis, K. (1990). Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *The Journal of sports medicine and physical fitness*, 30(3), 316-328.
- Nitert, M. D., Dayeh, T., Volkov, P., Elgzyri, T., Hall, E., Nilsson, E., ... Ling, C. (2012). Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(12), 3322-3332.

- Nolan, M. S., Hause, A. M., & Murray, K. O. (2012). Findings of long Term Depression up to 8 Years Post Infection From West Nile Virus. *Journal of clinical psychology*, 68(7), 801-808.
- Nordin, T. C., Done, A. J., & Traustadóttir, T. (2014). Acute exercise increases resistance to oxidative stress in young but not older adults. *AGE*, 36(6), 1-9.
- North, T. C., McCullough, P. E. N. N. Y., & Tran, Z. V. (1990). Effect of exercise on depression. *Exercise and sport sciences reviews*, 18(1), 379-416.
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688-693.
- O'Keefe J.H, & Cordain, L. (2004). Cardiovascular Disease Resulting From a Diet and Lifestyle at Odds With Our Paleolithic Genome: How to Become a 21st- Century Hunter-Gatherer. In *Mayo Clin Proc*, 79, 101-108.
- O'Keefe, J. H., Vogel, R., Lavie, C. J., & Cordain, L. (2010). Achieving Hunter-gatherer Fitness in the 21 st Century: Back to the Future. *The American journal of medicine*, 123(12), 1082-1086.
- Ohlsson, C., & Sjögren, K. (2014). Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
- Olesen, J., & Leonardi, M. (2003). The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*, 10(5), 471-477.
- Ortega, J. D., Beck, O. N., Roby, J. M., Turney, A. L., & Kram, R. (2014). Running for Exercise Mitigates Age-Related Deterioration of Walking Economy. *PloS one*, 9(11), e113471.
- Pace, T. W., Hu, F., & Miller, A. H. (2007). Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain, behavior, and immunity*, 21(1), 9-19.

- Pajonk, F. G., Wobrock, T., Gruber, O., Scherk, H., Berner, D., Kaizl, I., ... & Falkai, P. (2010). Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 67(2), 133-143.
- Pal, S., Ellis, V., & Dhaliwal, S. (2010). Effects of whey protein isolate on body composition, lipids, insulin and glucose in overweight and obese individuals. *British journal of nutrition*, 104(05), 716-723.
- Palma, G., Collins, S. M., Bercik, P., & Verdu, E. F. (2014). The microbiota–gut–brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both?. *The Journal of physiology*, 592(14), 2989-2997.
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., & Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS biology*, 5(7), e177.
- Park, D. Y., Ahn, Y. T., Park, S. H., Huh, C. S., Yoo, S. R., Yu, R., ... Choi, M. S. (2013). Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PLoS One*, 8(3), e59470.
- Passingham, R. E. (1993). *The frontal lobes and voluntary action*. Oxford University Press.
- Pate, R. R., O'Neill, J. R., & Lobelo, F. (2008). The evolving definition of "sedentary". *Exercise and sport sciences reviews*, 36(4), 173-178.
- Patel, V., & Saxena, S. (2014). Transforming lives, enhancing communities—innovations in global mental health. *New England Journal of Medicine*, 370(6), 498-501.
- Paton, J. A., & Nottebohm, F. N. (1984). Neurons generated in the adult brain are recruited into functional circuits. *Science*, 225(4666), 1046-1048.
- Patten, S. B., Williams, J. V., Lavorato, D. H., & Eliasziw, M. (2009). A longitudinal community study of major depression and physical activity. *General hospital psychiatry*, 31(6), 571-575.

- Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Current opinion in immunology*, 29, 23-28.
- Payne, M. E., Steck, S. E., George, R. R., & Steffens, D. C. (2012). Fruit, vegetable, and antioxidant intakes are lower in older adults with depression. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 112(12), 2022-2027.
- Pearson, N., & Biddle, S. J. (2011). Sedentary behavior and dietary intake in children, adolescents, and adults: a systematic review. *American journal of preventive medicine*, 41(2), 178-188.
- Pedersen, B. K., & Hoffman-Goetz, L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev.*, 80, 1055–81.
- Pedersen, B. K., Steensberg, A., & Schjerling, P. (2001). Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol*, 536, 329–37.
- Peretto, P., & Bonfanti, L. (2015). Adult neurogenesis 20 years later: physiological function vs. brain repair. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 71.
- Peters, E. M., & Bateman, E. D. (1983). Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *S Afr Med J*, 64(15), 582-584.
- Petersen, K. L., Marsland, A. L., Flory, J., Votruba-Drzal, E., Muldoon, M. F., & Manuck, S. B. (2008). Community socioeconomic status is associated with circulating interleukin-6 and C-reactive protein. *Psychosomatic Medicine*, 70(6), 646-652.
- Petersen A.M. W., & Pedersen B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 98,1154–62
- Petrik, D., Lagace, D. C., & Eisch, A. J. (2012). The neurogenesis hypothesis of affective and anxiety disorders: are we mistaking the scaffolding for the building?. *Neuropharmacology*, 62(1), 21-34.

- Pickett, K., Yardley, L., & Kendrick, T. (2012). Physical activity and depression: A multiple mediation analysis. *Mental Health and Physical Activity*, 5(2), 125-134.
- Pietrelli, A., Lopez-Costa, J., Goni, R., Brusco, A., & Basso, N. (2012). Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. *Neuroscience*, 202, 252-266.
- Pineiro, M., & Stanton, C. (2007). Probiotic bacteria: legislative framework—requirements to evidence basis. *The Journal of nutrition*, 137(3), 850S-853S.
- Pinho, R. A., Silva, L. A., Pinho, C. A., Scheffer, D. L., Souza, C. T., Benetti, M., ... Dal-Pizzol, F. (2010). Oxidative stress and inflammatory parameters after an Ironman race. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 20(4), 306-311.
- Pittet, D., Hugonnet, S., Harbarth, S., Mourouga, P., Sauvan, V., Touveneau, S., & Perneger, T. V. (2000). Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *The Lancet*, 356(9238), 1307-1312.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 183-206.
- Pollitt, R. A., Kaufman, J. S., Rose, K. M., Diez-Roux, A. V., Zeng, D., & Heiss, G. (2007). Early-life and adult socioeconomic status and inflammatory risk markers in adulthood. *European journal of epidemiology*, 22(1), 55-66.
- Pollock, M. L., Mengelkoch, L. J., Graves, J. E., Lowenthal, D. T., Limacher, M. C., Foster, C., & Wilmore, J. H. (1997). Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *Journal of Applied Physiology*, 82(5), 1508-1516.
- Pontifex, M. B., Saliba, B. J., Raine, L. B., Picchietti, D. L., & Hillman, C. H. (2013). Exercise improves behavioral, neurocognitive, and scholastic performance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *The Journal of pediatrics*, 162(3), 543-551.

- Poon, D. C. H., Ho, Y. S., Chiu, K., & Chang, R. C. C. (2013). Cytokines: how important are they in mediating sickness?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(1), 1-10.
- Popkin, B. M. (2005). Using research on the obesity pandemic as a guide to a unified vision of nutrition. *Public health nutrition*, 8(6a), 724-729.
- Postal, M., & Appenzeller, S. (2015). The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity reviews*, 14(1), 30-35.
- Prakash, R. S., Voss, M. W., Erickson, K. I., & Kramer, A. F. (2015). Physical Activity and Cognitive Vitality. *Annual review of psychology*, 66, 769-797.
- Prasadarao, P. S., Kaplan, M. S., Parsons, J., & Parsons, M. (2014). Neurogenesis and the Brain: Recent Perspectives and Some Clinical Implications. *Critical Reviews™ in Physical and Rehabilitation Medicine*, 26(1-2).
- Prather, H., Spitznagle, T., & Hunt, D. (2012). Benefits of exercise during pregnancy. *PM&R*, 4(11), 845-850.
- Pratt, M., Norris, J., Lobelo, F., Roux, L., & Wang, G. (2014). The cost of physical inactivity: moving into the 21st century. *British journal of sports medicine*, 48(3), 171-173.
- Prentice, A. M., & Jebb, S. A. (1995). Obesity in Britain: gluttony or sloth?. *Bmj*, 311(7002), 437-439.
- Prentice, A. M., & Jebb, S. A. (2003). Fast foods, energy density and obesity: a possible mechanistic link. *Obesity reviews*, 4(4), 187-194.
- Proper, K. I., Singh, A. S., Van Mechelen, W., & Chinapaw, M. J. (2011). Sedentary behaviors and health outcomes among adults: a systematic review of prospective studies. *American journal of preventive medicine*, 40(2), 174-182.
- Putnam, J. (2000). Major trends in US food supply, 1909-99. *FOOD REVIEW-WASHINGTON DC-*, 23(1), 8-15.

- Raichlen, D. A., Armstrong, H., & Lieberman, D. E. (2011). Calcaneus length determines running economy: implications for endurance running performance in modern humans and Neandertals. *Journal of Human Evolution*, *60*(3), 299-308.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*, *160*(9), 1554-1565.
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2013). Malaise, melancholia and madness: the evolutionary legacy of an inflammatory bias. *Brain, behavior, and immunity*, *31*, 1-8.
- Raison, C. L., Capuron, L., & Miller, A. H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, *27*(1), 24-31.
- Raison, C. L., Lowry, C. A., & Rook, G. A. (2010). Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Archives of general psychiatry*, *67*(12), 1211-1224.
- Raubenheimer, D., Machovsky-Capuska, G. E., Gosby, A. K., & Simpson, S. (2015). Nutritional ecology of obesity: from humans to companion animals. *British Journal of Nutrition*, *113*(S1), S26-S39.
- Reyes, A., Haynes, M., Hanson, N., Angly, F. E., Heath, A. C., Rohwer, F., & Gordon, J. I. (2010). Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*, *466*(7304), 334-338.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *6*(5), 306-314.
- Rhodes, R. E., Mark, R. S., & Temmel, C. P. (2012). Adult sedentary behavior: a systematic review. *American journal of preventive medicine*, *42*(3), e3-e28.

- Ricci, J. A., & Chee, E. (2005). Lost productive time associated with excess weight in the US workforce. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47(12), 1227-1234.
- Richardson, C. R., Faulkner, G., McDevitt, J., Skrinar, G. S., Hutchinson, D. S., & Piette, J. D. (2014). Integrating physical activity into mental health services for persons with serious mental illness.
- Richardson, M. P., Strange, B. A., & Dolan, R. J. (2004). Encoding of emotional memories depends on amygdala and hippocampus and their interactions. *Nature neuroscience*, 7(3), 278-285.
- Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., ... Gordon, J. I. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 341(6150), 1241214.
- Ridker, P.M. (2003). Cardiology patient page. C-reactive protein: a simple test to help predict risk of heart attack and stroke, *Circulation*, 108, e81–e85.
- Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B., & McIntyre, R. S. (2014). Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 53, 23-34.
- Rosenzweig, M. R., & Bennett, E. L. (1996). Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behavioural brain research*, 78(1), 57-65.
- Roshanaei-Moghaddam, B., Katon, W. J., & Russo, J. (2009). The longitudinal effects of depression on physical activity. *General hospital psychiatry*, 31(4), 306-315.
- Rost, K., Nutting, P., Smith, J., Coyne, J. C., Cooper-Patrick, L., & Rubenstein, L. (2000). The role of competing demands in the treatment provided primary care patients with major depression. *Archives of Family Medicine*, 9(2), 150.

- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9, 313–323.
- Rovio, S., Spulber, G., Nieminen, L. J., Niskanen, E., Winblad, B., Tuomilehto, J., ... Kivipelto, M. (2010). The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiology of aging*, 31(11), 1927-1936.
- Roy, A., Karoum, F., & Pollack, S. (1992). Marked reduction in indexes of dopamine metabolism among patients with depression who attempt suicide. *Archives of general psychiatry*, 49(6), 447-450.
- Rozema, H., Völlink, T., & Lechner, L. (2009). The role of illness representations in coping and health of patients treated for breast cancer. *Psycho Oncology*, 18(8), 849-857.
- Ruvolo, M., Zehr, S., von Dornum, M., Pan, D., Chang, B., & Lin, J. (1993). Mitochondrial COII sequences and modern human origins. *Molecular Biology and Evolution*, 10(6), 1115-1135
- Ryan, A. S., Ge, S., Blumenthal, J. B., Serra, M. C., Prior, S. J., & Goldberg, A. P. (2014). Aerobic exercise and weight loss reduce vascular markers of inflammation and improve insulin sensitivity in obese women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 607-614.
- Ryckman, R. M., Robbins, M. A., Kaczor, L. M., & Gold, J. A. (1989). Male and female raters' stereotyping of male and female physiques. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 15(2), 244-251.
- Rönn, T., Volkov, P., Davegårdh, C., Dayeh, T., Hall, E., Olsson, A. H., ... Ling, C. (2013). A six months exercise intervention influences the genome-wide DNA methylation pattern in human adipose tissue. *PLoS genetics*, 9(6), e1003572.

- Sabia, S., Nabi, H., Kivimaki, M., Shipley, M. J., Marmot, M. G., & Singh-Manoux, A. (2009). Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function the Whitehall II Study. *American journal of epidemiology*, *kwp161*.
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time?. *Archives of general psychiatry*, *64*(10), 1123-1131.
- Salim, S., Sarraj, N., Taneja, M., Saha, K., Tejada-Simon, M. V., & Chugh, G. (2010). Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Behavioural brain research*, *208*(2), 545-552.
- Sallis, J. F., & Saelens, B. E. (2000). Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Research quarterly for exercise and sport*, *71*(2 Suppl), S1.
- Sallis, J. F., McKenzie, T. L., Kolody, B., Lewis, M., Marshall, S., & Rosengard, P. (1999). Effects of health-related physical education on academic achievement: Project SPARK. *Research quarterly for exercise and sport*, *70*(2), 127-134.
- Saltin, B., Blomqvist, G., Mitchell, J. H., Johnson Jr, R. L., Wildenthal, K., & Chapman, C. B. (1968). Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*, *38*(5 Suppl), VIII-78.
- Sanchez-Villegas, A., Ara, I., Guillen-Grima, F., Bes-Rastrollo, M., Varo-Cenarruzabeitia, J. J., & Martinez-Gonzalez, M. A. (2008). Physical activity, sedentary index, and mental disorders in the SUN cohort study. *Medicine and science in sports and exercise*, *40*(5), 827.
- Sanchis-Gomar, F., Garcia-Gimenez, J. L., Perez-Quilis, C., Gomez-Cabrera, M. C., Pallardo, F. V., & Lippi, G. (2012). Physical exercise as an epigenetic modulator: Eustress, the

- “positive stress” as an effector of gene expression. *The Journal of Strength & Conditioning Research*, 26(12), 3469-3472.
- Sapolsky, R. M. (2004). *Why zebras don't get ulcers: The acclaimed guide to stress, stress-related diseases, and coping-now revised and updated*. Macmillan.Beckie,
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis*. *Endocrine reviews*, 7(3), 284-301.
- Savela, S., Saijonmaa, O., Strandberg, T. E., Koistinen, P., Strandberg, A. Y., Tilvis, R. S., ... Fyhrquist, F. (2013). Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Experimental gerontology*, 48(1), 81-84.
- Schnorr, S. L., Candela, M., Rampelli, S., Centanni, M., Consolandi, C., Basaglia, G., ... Crittenden, A. N. (2014). Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nature communications*, 5. *Science*, 330, 1621. doi:10.1126/science.330.6011.1621
- Schvey, N. A., Puhl, R. M., & Brownell, K. D. (2014). The stress of stigma: exploring the effect of weight stigma on cortisol reactivity. *Psychosomatic medicine*, 76(2), 156-162.
- Segal, M., & Maggio, N. (2014). Stress Modulation of Synaptic Plasticity in the Hippocampus. In *Synaptic Stress and Pathogenesis of Neuropsychiatric Disorders* (pp. 137-150). Springer New York.
- Segerstrom, S. C. (2007). Optimism and resources: Effects on each other and on health over 10 years. *Journal of Research in Personality*, 41(4), 772-786.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*, 130(4), 601.

- Seib, C., Whiteside, E., Lee, K., Humphreys, J., Tran, T. H. D., Chopin, L., & Anderson, D. (2014). Stress, lifestyle, and quality of life in midlife and older Australian women: results from the stress and the health of women study. *Women's Health Issues, 24*(1), e43-e52.
- Seidell, J. C. (1997). Societal and personal costs of obesity. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, 106*, 7-9.
- Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., ... Meyer, J. H. (2015). Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA psychiatry*.
- Shanahan, F. (2010). Probiotics in perspective. *Gastroenterology, 139*(6), 1808-1812.
- Sharpe, T., Brown, M., & Crider, K. (1995). The effects of a sportsmanship curriculum intervention on generalized positive social behavior of urban elementary school students. *Journal of Applied Behavior Analysis, 28*(4), 401-416.
- Sharfstein, S. S. (2014). Big pharma and American psychiatry: The good, the bad, and the ugly.
- Shek, P. N., & Shephard, R. J. (1998). Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Canadian journal of physiology and pharmacology, 76*(5), 589-597.
- Shohamy, D., & Turk-Browne, N. B. (2013). Mechanisms for widespread hippocampal involvement in cognition. *Journal of Experimental Psychology: General, 142*(4), 1159.
- Sibley, B. A., & Etnier, J. L. (2003). The relationship between physical activity and cognition in children: a meta-analysis. *Pediatric Exercise Science, 15*(3), 243-256.

- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychological bulletin*, 140(3), 774.
- Slavich, G. M., O'Donovan, A., Epel, E. S., & Kemeny, M. E. (2010). Black sheep get the blues: A psychobiological model of social rejection and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 39-45.
- Smith, A. L., Hoza, B., Linnea, K., McQuade, J. D., Tomb, M., Vaughn, A. J., ... Hook, H. (2013). Pilot physical activity intervention reduces severity of ADHD symptoms in young children. *Journal of Attention Disorders*, 17(1), 70-82.
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., ... Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*, 72(3), 239.
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: a meta analysis of prospective studies. *Journal of internal medicine*, 269(1), 107-117.
- Sothmann, M. S. (2006). The cross-stressor adaptation hypothesis and exercise training. *Psychobiology of physical activity. Human Kinetics, Champaign*, 149-160.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 153(6), 1219-1227.
- Speck, R. M., Courneya, K. S., Mâsse, L. C., Duval, S., & Schmitz, K. H. (2010). An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*, 4(2), 87-100.

Spees, A. M., Lopez, C. A., Kingsbury, D. D., Winter, S. E., & Bäumlner, A. J. (2013).

Colonization resistance: battle of the bugs or Menage a Trois with the host?. *PLoS pathogens*, 9(11), e1003730.

Stanhope, K. L., & Havel, P. J. (2008). Endocrine and metabolic effects of consuming

beverages sweetened with fructose, glucose, sucrose, or high-fructose corn syrup. *The American journal of clinical nutrition*, 88(6), 1733S-1737S.

Steiner, J. L., Murphy, E. A., McClellan, J. L., Carmichael, M. D., & Davis, J. M. (2011).

Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *Journal of applied physiology*, 111(4), 1066-1071.

Stoney, C. M., Davis, M. C., & Matthews, K. A. (1987). Sex differences in physiological

responses to stress and in coronary heart disease: a causal link?. *Psychophysiology*, 24(2), 127-131.

Stoney, C. M., Matthews, K. A., McDonald, R. H., & Johnson, C. A. (1988). Sex differences

in lipid, lipoprotein, cardiovascular, and neuroendocrine responses to acute stress. *Psychophysiology*, 25(6), 645-656.

Stranahan, A. M., Khalil, D., & Gould, E. (2007). Running induces widespread structural

alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, 17(11), 1017-1022.

Strike, P. C., Wardle, J., & Steptoe, A. (2004). Mild acute inflammatory stimulation induces

transient negative mood. *Journal of psychosomatic research*, 57(2), 189-194.

Stroth, S., Hille, K., Spitzer, M., & Reinhardt, R. (2009). Aerobic endurance exercise

benefits memory and affect in young adults. *Neuropsychological Rehabilitation*, 19(2), 223-243.

Stroth, S., Reinhardt, R. K., Thöne, J., Hille, K., Schneider, M., Härtel, S., ... Spitzer, M.

- (2010). Impact of aerobic exercise training on cognitive functions and affect associated to the COMT polymorphism in young adults. *Neurobiology of learning and memory*, 94(3), 364-372.
- Sudo, N. (2014). Microbiome, HPA Axis and Production of Endocrine Hormones in the Gut. *In Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (pp. 177-194). Springer New York.
- Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., . . . Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology*, 558, 263–275.
- Suzuki, K., Nakaji, S., Yamada, M., Totsuka, M., Sato, K., & Sugawara, K. (2002). Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev*, 8, 6-48.
- Swain, R. A., Harris, A. B., Wiener, E. C., Dutka, M. V., Morris, H. D., Theien, B. E., ... Greenough, W. T. (2003). Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 117(4), 1037-1046.
- Swift, D. L., Johannsen, N. M., Lavie, C. J., Earnest, C. P., & Church, T. S. (2014). The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), 441-447.
- Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814.
- Teodoro, J. S., Varela, A. T., Rolo, A. P., & Palmeira, C. M. (2014). High-fat and obesogenic diets: current and future strategies to fight obesity and diabetes. *Genes & nutrition*, 9(4), 1-15.

- Teychenne, M., Ball, K., & Salmon, J. (2008). Physical activity and likelihood of depression in adults: a review. *Preventive medicine*, 46(5), 397-411.
- Teychenne, M., Ball, K., & Salmon, J. (2010). Physical activity, sedentary behavior and depression among disadvantaged women. *Health education research*, 25(4), 632-644.
- Teychenne, M., Ball, K., & Salmon, J. (2010). Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International journal of behavioral medicine*, 17(4), 246-254.
- Thomason, D. B., Biggs, R. B., & Booth, F. W. (1989). Protein metabolism and beta-myosin heavy-chain mRNA in unweighted soleus muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 257(2), R300-R305.
- Thomé, S., Eklöf, M., Gustafsson, E., Nilsson, R., & Hagberg, M. (2007). Prevalence of perceived stress, symptoms of depression and sleep disturbances in relation to information and communication technology (ICT) use among young adults—an explorative prospective study. *Computers in Human Behavior*, 23(3), 1300-1321.
- Thorp, A. A., Owen, N., Neuhaus, M., & Dunstan, D. W. (2011). Sedentary behaviors and subsequent health outcomes in adults: a systematic review of longitudinal studies, 1996–2011. *American journal of preventive medicine*, 41(2), 207-215.
- Thune, I., Brenn, T., Lund, E., & Gaard, M. (1997). Physical activity and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 336(18), 1269-1275.
- Thyfault, J. P., & Krogh-Madsen, R. (2011). Metabolic disruptions induced by reduced ambulatory activity in free-living humans. *Journal of applied physiology*, 111(4), 1218-1224.
- Timmons, B. W., LeBlanc, A. G., Carson, V., Connor Gorber, S., Dillman, C., Janssen, I., ... Tremblay, M. S. (2012). Systematic review of physical activity and health in the early years (aged 0–4 years). *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 37(4), 773-792.

- Tipton, K. D., & Wolfe, R. R. (2004). Protein and amino acids for athletes. *Journal of sports sciences*, 22(1), 65-79.
- Tomlinson, C. L., Herd, C. P., Clarke, C. E., Meek, C., Patel, S., Stowe, R., ... Ives, N. (2014). Physiotherapy for Parkinson's disease: a comparison of techniques. *The Cochrane Library*.
- Trappe, S., Hayes, E., Galpin, A., Kaminsky, L., Jemiolo, B., Fink, W., ... & Tesch, P. (2013). New records in aerobic power among octogenarian lifelong endurance athletes. *Journal of applied physiology*, 114(1), 3-10.
- Trejo, J. L., Carro, E., & Torres-Alemán, I. (2001). Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *The Journal of neuroscience*, 21(5), 1628-1634.
- Tremblay, M. S., Colley, R. C., Saunders, T. J., Healy, G. N., & Owen, N. (2010). Physiological and health implications of a sedentary lifestyle, *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 35, 725–740.
- Tremblay, M. S., Esliger, D. W., Tremblay, A., & Colley, R. (2007). Incidental movement, lifestyle-embedded activity and sleep: new frontiers in physical activity assessment. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 32(S2E), S208-S217.
- Tremblay, M. S., LeBlanc, A. G., Kho, M. E., Saunders, T. J., Larouche, R., Colley, R. C., ... Gorber, S. C. (2011). Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 8(1), 98.
- Trevathan, W. R. (2007). Evolutionary medicine. *Annual Review of Anthropology*, 36(1), 139.
- Trost, S. G., Blair, S. N., & Khan, K. M. (2014). Physical inactivity remains the greatest public health problem of the 21st century: evidence, improved methods and solutions

- using the '7 investments that work' as a framework. *British journal of sports medicine*, 48(3), 169-170.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *nature*, 457(7228), 480-484.
- Turner, A. M., & Greenough, W. T. (1985). Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. I. Synaptic and neuronal density and synapses per neuron. *Brain research*, 329(1), 195-203.
- Tyrer, P. (2012). From the editor's desk: the end of the psychopharmacological revolution. *Br J Psychiatry*, 201, 168.
- Vainio, H., Kaaks, R., & Bianchini, F. (2002). Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 11, S94-100.
- Vancampfort, D., Probst, M., De Hert, M., Soundy, A., Stubbs, B., Stroobants, M., & De Hert, A. (2014). Neurobiological effects of physical exercise in schizophrenia: a systematic review. *Disability & Rehabilitation*, 36(21), 1749-1754.
- Van der Ploeg, H. P., Chey, T., Korda, R. J., Banks, E., & Bauman, A. (2012). Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Archives of internal medicine*, 172(6), 494-500.
- Van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J., & Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23), 13427-13431.

- van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature neuroscience*, 2(3), 266-270.
- Van Praag, H., Kempermann, G., & Gage, F. H. (2000). Neural consequences of environmental enrichment. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 191-198.
- Van Praag, H., Shubert, T., Zhao, C., & Gage, F. H. (2005). Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *The Journal of Neuroscience*, 25(38), 8680-8685.
- Van Uffelen, J. G., van Gellecum, Y. R., Burton, N. W., Peeters, G., Heesch, K. C., & Brown, W. J. (2013). Sitting-time, physical activity, and depressive symptoms in mid-aged women. *American journal of preventive medicine*, 45(3), 276-281.
- Van Uffelen, J. G., Wong, J., Chau, J. Y., van der Ploeg, H. P., Riphagen, I., Gilson, N. D., ... Brown, W. J. (2010). Occupational sitting and health risks: a systematic review. *American journal of preventive medicine*, 39(4), 379-388.
- Vaziri, N. D., & Rodríguez-Iturbe, B. (2006). Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(10), 582-593.
- Vaziri, N. D., & Rodríguez-Iturbe, B. (2006). Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(10), 582-593.
- Verret, C., Guay, M. C., Berthiaume, C., Gardiner, P., & Béliveau, L. (2010). A physical activity program improves behaviour and cognitive functions in children with ADHD: An exploratory study. *Journal of attention disorders*.
- Videbech, P., & Ravnkilde, B. (2004). Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *American Journal of Psychiatry*, 161(11), 1957-1966.

- Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults, *JAMA*, 282, 2131–2135.
- Vissing, J., Andersen, M., & Diemer, N. H. (1996). Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 16(4), 729-736.
- Vollmer-Conna, U. (2001). Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication?. *Psychological medicine*, 31(05), 761-767.
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., ... Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473-490.
- Voss, M. W., Carr, L. J., Clark, R., & Weng, T. (2014). Revenge of the “sit” II: does lifestyle impact neuronal and cognitive health through distinct mechanisms associated with sedentary behavior and physical activity?. *Mental Health and Physical Activity*, 7(1), 9-24.
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 525-544.
- Vreeburg, S. A., Hoogendijk, W. J., van Pelt, J., DeRijk, R. H., Verhagen, J. C., van Dyck, R., ... Penninx, B. W. (2009). Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Archives of General Psychiatry*, 66(6), 617-626.
- Wade, T. D., & Lee, C. (2005). The impact of breast cancer on the lives of middle-aged women: results from the Australian longitudinal study of women's health. *Health Psychology*, 24(3), 246

- Wager-Smith, K., & Markou, A. (2011). Depression: a repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition?. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 742-764.
- Walker, A. R., Walker, B. F., & Adam, F. (2003). Nutrition, diet, physical activity, smoking, and longevity: From primitive hunter-gatherer to present passive consumer—How far can we go?. *Nutrition*, 19(2), 169-173.
- Walker, A. W., Ince, J., Duncan, S. H., Webster, L. M., Holtrop, G, Ze, X., ... Flint, H. J. (2011). Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*, 5(2), 220-230.
- Walker, E., Mittal, V., & Tessner, K. (2008). Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol.*, 4, 189-216.
- Walker, E.R., McGee, R.E., & Druss, B.G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, [epub ahead of print].
- Walsh, C. J., Guinane, C. M., O'Toole, P. W., & Cotter, P. D. (2014). Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS letters*, 588(22), 4120-4130.
- Walsh, R. (2011). Lifestyle and mental health. *American Psychologist*, 66, 579–592.
doi:10.1037/a0021769
- Warburton, D. E., Nicol, C. W., & Bredin, S. S. (2006). Health benefits of physical activity: the evidence. *Canadian medical association journal*, 174(6), 801-809.
- White, E., Jacobs, E. J., & Daling, J. R. (1996). Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *American journal of epidemiology*, 144(1), 42-50.
- Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., ... Vos, T. (2013). Global burden of disease attributable to mental and substance use

- disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 382(9904), 1575-1586.
- WHO (2014). Global status report on noncommunicable diseases. *World Health Organization*, 1-280.
- Williams, J., & Scott, J., (1988). Autobiographical memory in depression. *Psychol. Med.* 18, 689–695.
- Williams Jr, J. W., Rost, K., Dietrich, A. J., Ciotti, M. C., Zyzanski, S. J., & Cornell, J. (1999). Primary care physicians' approach to depressive disorders: effects of physician specialty and practice structure. *Archives of Family Medicine*, 8(1), 58.
- Wilmore, J. & Knuttgen, H. (2003). Aerobic Exercise and Endurance Improving Fitness for Health Benefits. *The Physician and Sportsmedicine*, 31(5), 3137.
- Wilmot, E. G., Edwardson, C. L., Achana, F. A., Davies, M. J., Gorely, T., Gray, L. J., ... Biddle, S. J. (2012). Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*, 55, 2895-2905.
- Wilund, K. (2007). Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?. *Clinical Science*, 112, 543-555.
- Wiseman, M. (2008). The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proceedings of the Nutrition Society*, 67(03), 253-256.
- Wittchen, H. U., & Jacobi, F. (2005). Size and burden of mental disorders in Europe—a critical review and appraisal of 27 studies. *European neuropsychopharmacology*, 15(4), 357-376.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., ... Steinhausen, H. C. (2011). The size and burden of mental disorders and other

- disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, 21(9), 655-679.
- Wittman, D. (2014). Darwinian depression. *Journal of affective disorders*, 168, 142-150.
- Wium-Andersen, M. K., Orsted, D. D., Nielsen, S. F., & Nordestgaard, B. G. (2013). Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73, 131 individuals. *JAMA Psychiatry*, 70, 176–18
- Wolfe, N. D., Dunavan, C. P., & Diamond, J. (2007). Origins of major human infectious diseases. *Nature*, 447(7142), 279-283.
- Woodard, J. L., Nielson, K. A., Sugarman, M. A., Smith, J. C., Seidenberg, M., Durgerian, S., ... Rao, S. M. (2012). Lifestyle and genetic contributions to cognitive decline and hippocampal integrity in healthy aging. *Current Alzheimer Research*, 9(4), 436.
- Woods, J. A., & Pence, B. D. (2015). Physical Activity, Exercise, and the Immune System: Three Lines of Research That Have Driven the Field.
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J., Laznik-Bogoslavski, D., Wu, J., Ma, D., ... Spiegelman, B. M. (2013). Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell metabolism*, 18(5), 649-659.
- Wu, S. Y., Wang, T. F., Yu, L., Jen, C. J., Chuang, J. I., Wu, F. S., ... Kuo, Y. M. (2011). Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain, behavior, and immunity*, 25(1), 135-146.
- Yadav, H., Lee, J. H., Lloyd, J., Walter, P., & Rane, S. G. (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *Journal of Biological Chemistry*, 288(35), 25088-25097.

- Yaffe, K., Fiocco, A. J., Lindquist, K., Vittinghoff, E., Simonsick, E. M., Newman, A. B., ... Harris, T. B. (2009). Predictors of maintaining cognitive function in older adults The Health ABC Study. *Neurology*, 72(23), 2029-2035.
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., ... Newman, A. B. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *Jama*, 292(18), 2237-2242
- Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227.
- Yau, S. Y., Lau, B. W. M., & So, K. F. (2011). Adult hippocampal neurogenesis: a possible way how physical exercise counteracts stress. *Cell transplantation*, 20(1), 99-111.
- Zamora-Ros, R., Serafini, M., Estruch, R., Lamuela-Raventós, R. M., Martínez-González, M. A., Salas-Salvadó, J., ... PREDIMED Study Investigators. (2013). Mediterranean diet and non enzymatic antioxidant capacity in the PREDIMED study: evidence for a mechanism of antioxidant tuning. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(12), 1167-1174.
- Zderic, T. W., & Hamilton, M. T. (2006). Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity. *Journal of Applied Physiology*, 100(1), 249-257.
- Zhang, C., Li, S., Yang, L., Huang, P., Li, W., Wang, S., ... & Zhao, L. (2013). Structural modulation of gut microbiota in life-long calorie-restricted mice. *Nature communications*, 4.
- Ziegler, G., Dahnke, R., Jäncke, L., Yotter, R. A., May, A., & Gaser, C. (2012). Brain structural trajectories over the adult lifespan. *Human brain mapping*, 33(10), 2377-2389.

Zoetendal, E. G., Akkermans, A. D., & De Vos, W. M. (1998). Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Applied and environmental microbiology*, 64(10), 3854-3859.

Østbye, T., Dement, J. M., & Krause, K. M. (2007). Obesity and workers' compensation: results from the Duke Health and Safety Surveillance System. *Archives of Internal Medicine*, 167(8), 766-773.