

# Att vara i rörelse minskar risk för sjukdom och förtida död

Vinsterna med regelbunden fysisk aktivitet är många och stora. Bättre livskvalitet, kognition, stämningsläge och fysisk kapacitet – och lägre risk för många sjukdomar och förtida död. Rörelse påverkar de flesta av kroppens organ och vävnader.

**JAN HENRIKSSON**, professor, leg läkare

**CARL JOHAN SUNDBERG**, professor, leg läkare; ordförande, Yrkesföreningar för fysisk aktivitet; medicinsk redaktör,

Läkartidningen  
carl.j.sundberg@ki.se  
båda institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska institutet, Stockholm

Människan är byggd för rörelse. Regelbunden fysisk aktivitet påverkar de flesta organ och vävnader, vilket på olika sätt kan bidra till förbättrad hälsa och funktion. Ett enstaka pass med fysisk aktivitet kan ha mätbara effekter på stämningsläge, kognition, blodtryck och blodsockerkontroll. Regelbunden fysisk aktivitet över månader och år minskar risken för många sjukdomar och förtida död samt förbättrar livskvalitet, stämningsläge, kognition och fysisk kapacitet. Dessa förändringar beror på adaptation i hjärta, kärl, skelettmuskulatur, fettväv, hjärna, benvävnad, endokrina körtlar och immunsystem.

Drygt hälften av den riskreduktion för hjärt-kärlsjukdom som regelbunden aerob fysisk aktivitet (uthållighets- eller konditionsträning) av minst måttlig intensitet ger kan förklaras av påverkan på kända riskfaktorer, t ex minskad lågradig inflammation (ofta mätt som serumkoncentrationen av C-reaktivt protein [CRP]) och blodkoagulation (t ex mätt som sänkt halt av fibrinogen) samt lägre blodtryck, minskad lipidnivå och lägre BMI [1, 2].

I denna artikel har vi valt att redovisa kunskapsläget vad gäller biologiska effekter av fysisk aktivitet på hjärt-kärlsystemet, skelettmuskulaturen och hjärnan. För mer information om effekter på kroppssammansättning, endokrina funktioner, blodfetter, immunsystem, benvävnad, brosk, bindväv, lungor, blodfetter, mag-tarmkanal och lever hänvisas till kapitlet »Biologiska effekter av fysisk aktivitet« i *Fyss* (www.fyss.se).

## Adaptationsmekanismer

Fysisk aktivitet och träning leder till påtagliga förändringar i den inre miljön i ett flertal vävnader, vilket påverkar proteiners utseende och funktion. Dessutom förändras genaktivitet genom påverkan på sk transkriptionsfaktorer som binds till DNA.

En mekanism för den komplexa regleringen av genaktivitet som tilldragit sig allt större intresse är epigenetiska förändringar. Epigenetik, som betyder »utanför« eller »ovanför« den sedvanliga genetiken, kan beskrivas som förändringar av genfunktion som inte förklaras av DNA. Det finns ett fåtal studier som visar att sk DNA-metylering påtagligt kan förändras med träning [3], vilket skulle kunna ha stor betydelse för hur gener aktiveras och hur anpassningen i vävnader styrs.

Genetiska skillnader är en orsak till att mycket välkontroll-



Illustration: Fotolia

»Regelbunden fysisk aktivitet påverkar de flesta organ och vävnader, vilket på olika sätt kan bidra till förbättrad hälsa och funktion.«

lerade studier visar att vissa individer med likartad prestation före träning kan förbättras marginellt, medan andra ökar sin maximala syreupptagningsförmåga med >30 procent [4-6]. Även om en del studier genomförs är det ännu för tidigt att fastställa exakt vilka gener som har störst betydelse för storleken på träningssvaret [7, 8], inte minst med anledning av att det finns skillnader mellan vilka gener som kan vara av betydelse i olika etniska grupper [9]. Sammanfattningsvis tycks arvsmassan kunna förklara så mycket som hälften av variationen människor emellan.

Frågor som emellanåt dyker upp är huruvida de individer

## SAMMANFATTAT

**Regelbunden fysisk aktivitet** förbättrar livskvalitet, kognition, stämningsläge och fysisk kapacitet och minskar risken för många sjukdomar och förtida död.

**Fysisk aktivitet** och träning påverkar proteiner och genaktivitet genom olika signalmekanismer, däribland epigenetiska förändringar.

**Det biologiska svaret** på träning kan skilja sig påtagligt mellan olika individer, till stor del på grund av genetiska olikheter.

**Regelbunden aerob fysisk**

aktivitet (uthållighets- eller konditionsträning) förbättrar hjärtats funktion (genom bl a ökad slagvolym) och sänker blodtrycket (genom bl a ökad vasodilationsförmåga, minskad kärlstyvhet och ökad kapillarisering).

**Regelbunden fysisk aktivitet** leder till bättre bibehållande av muskelmassa och muskelfunktion och kan förbättra hjärnhälsa och hjärnfunktion, t ex exekutiva funktioner och minne.

som svarar med minst förbättring (»low-responders«) av tex maximal syreupptagningsförmåga eller systoliskt blodtryck skulle ha mindre hälsomässig nytta än de som reagerar bättre (»high-responders«) på fysisk aktivitet eller om fysisk aktivitet till och med skulle kunna vara negativt. I en analys av fem studier med sammanlagt 1 687 individer (kvinnor och män) i olika åldrar undersöktes effekten av aerob fysisk aktivitet på maximal syreupptagningsförmåga och blodtryck samt blodkoncentration av HDL-kolesterol, triglycerider och insulin [10]. Hos en tredjedel fann man att något av mätvärdena till och med försämrades. Dock var det endast hos knappt 1 procent som tre eller fyra av värdena förändrades negativt. Det fanns inget samband mellan förändringen av dessa riskfaktorer och förändringen i maximal syreupptagningsförmåga; den grupp som svarade negativt för en riskfaktor ökade i genomsnitt sin prestation lika mycket som de individer som svarade positivt för samma faktor.

Huruvida dessa fynd indikerar att fysisk aktivitet hos dessa individer skulle sakna värde eller vara negativt är i dag för tidigt att säga. Det är väl klarlagt att fysisk aktivitet har många andra, i den angivna studien ej uppmätta, positiva effekter. Exempelvis påverkas kärllfunktion, hjärtats struktur, blodkoncentration av olika stresshormoner, järnhälsa, skelett och bindväv. Dessutom skulle med all sannolikhet en ännu längre period av regelbunden fysisk aktivitet, kanske av annan typ och dos, positivt kunna förändra flera av riskfaktorerna.

### Hjärta och blodkärl

**Hjärtat.** Regelbunden aerob fysisk aktivitet leder till stor ökning av vänster kammarens storlek och väggtjocklek. Först sker, åtminstone vid måttliga träningsintensiteter, sk koncentrisk hypertrofi, dvs ökad muskelmassa utan ökad vänsterkammervolym. Sedan sker en ökning av vänster kammarens volym, excentrisk hypertrofi [11]. På så sätt återställs kvoten mellan muskelmassa och vänsterkammervolym till normala värden.

En annan förändring till följd av flerårig aerob fysisk aktivitet som ökar hjärtats slagvolym är ökad uttöjbarhet av kamrarna under fyllnadsfasen [11]. Ökningen av maximal hjärtminutvolym förklaras i princip helt av att hjärtats slagvolym ökat. Vid ett givet submaximalt arbete leder den ökade hjärtstorleken till att pulsen sänks och slagvolymen ökar. Slagvolymökningen beror också på att hjärtats kontraktilitet ökas, vilket ger ökad ejektionsfraktion (den procent av hjärtats fyllnad som pumpas ut på ett hjärtslag).

Ökad blodvolym och ökad procentuell del av den totala hjärtminutvolymen som dirigeras till den arbetande skelettmuskulaturen är fysiologiska förändringar som förbättrar återfyllnaden av hjärtat mellan hjärtslagen.

**Blodkärnen.** Regelbunden aerob eller muskelstärkande fysisk aktivitet (styrketräning) sänker blodtrycket mer än ett enskilt blodtryckssänkande läkemedel [12]. Träning påverkar funktion och struktur i konduktans- och resistanskärnen som försörjer de skelettmuskler som tränas och i hjärtmuskeln [13]. Utvidgningsförmågan i resistanskärnen förbättras, och den inre volymen i större artärer ökas. Artärer som försörjer aktiva områden (lårartär hos löpare, armartär hos racketspelare) har tunnare vägg hos vältränade än hos otränade [14]. Tre månaders aerob fysisk aktivitet (främst promenad) mins-

kar signifikant väggtjockleken i lårartären hos medelåders friska män [15]. Endotelfunktion i kärl i delar av kroppen som inte tränas kan påverkas av träning i andra delar av kroppen, kanske beroende på ökat blodflöde under arbete [13]. Träning leder också till ökad deformerbarhet av röda blodkroppar, vilket gör att de lättare formar sig och tar sig igenom kärlträdets trängsta delar. Tillsammans med expansion av plasmavolymen och sänkt hematokrit bidrar detta till sänkning av blodtrycket.

Nedsatt arteriell elasticitet (ökad artärstyvhet) är en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Stora elastiska artärer som arteria carotis (halsartären) och hjärtats kranskärl är >50 procent mer eftergivliga hos personer som bedriver aerob fysisk aktivitet [16]. Äldre som bedriver regelbunden aerob fysisk aktivitet har samma kärllvidgningsförmåga som yngre personer, och 12 veckors regelbunden aerob fysisk aktivitet (rask promenad) förbättrar kärllvidgningsförmågan. I två studier jämfördes kontinuerlig aerob fysisk aktivitet (på 65 procent av  $VO_2$ -max, 5 pass/vecka) med högintensiv intervallträning (5 pass/vecka) under 4 veckor (unga män med fetma) respektive 6 veckor (unga män som inte var regelbundet fysiskt aktiva) [17, 18]. Båda träningsformerna medförde likartad ökning av innehållet av det kärllvidgande enzymet kväveoxidsyntas i den skelettmuskulatur som tränats och av den tränade muskulaturens kapillärtäthet. Även kärllstyvheten i halskärnen minskade likartat med de båda träningsformerna.

Det är sedan länge känt att regelbunden aerob fysisk aktivitet leder till ökning av antalet kapillärer (utbyteskärl) i hjärtat och de skelettmuskler som är aktiva [19], vilket bidrar till förbättrat utbyte av blodgaser, substrat och metabola slaggprodukter.

**Blodkoagulationen.** Den kraftigt minskade risken hos regelbundet tränande personer för plötsligt död eller akut hjärtinfarkt under ett arbetspass kan bero på att långvarig träning ger upphov till förändringar som motverkar den ökade tendensen till trombocytaggregation vid ett arbetspass [20]. Tre månaders aerob fysisk aktivitet med två olika träningsdoser (300 eller 600 kcal/dag) medförde likartad minskning av koagulationsbenägenheten i båda träningsgrupperna [21]. En faktor som visade tendens till större minskning i högdosgruppen var plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1), som hämmar nedbrytningen av blodproppar. Minskningen av PAI-1 skulle kunna vara en delförklaring till den minskade risken för hjärtinfarkt och stroke som regelbunden fysisk aktivitet leder till.

En annan viktig förklaring är att fibrinolytaktiviteten är ökad hos personer som tränar regelbundet [22]. Halten av fibrinogen, som är nödvändig för blodproppsbildning vid exempelvis kärlskada, är signifikant lägre hos personer som bedriver regelbunden aerob fysisk aktivitet. De lägre fibrinogennivåerna förklarar en del av den lägre risk för hjärt-kärlsjukdom som dessa personer har [1].

Benägenheten hos trombocyter att aggregera och reagera på skada är lägre efter en tids regelbunden fysisk aktivitet [23].

Andra möjliga förklaringar till att blodproppstendensen är minskad hos tränade personer kan vara att träning leder till ökade nivåer av prostaglandin, bla till följd av ökad nivå av HDL-kolesterol och ökad halt av kväveoxid, som båda hämmar blodproppsbildningen.

### Skelettmuskulatur

Skelettmuskulaturen är en ytterst anpassningsbar vävnad, och aerob och muskelstärkande fysisk aktivitet påverkar dess struktur och funktion påtagligt. Efter några veckors träning har man i en del studier funnit ökad aktivering och rekrytering av motoriska enheter. Det är särskilt tydligt hos äldre personer, där man ofta i utgångsläget har en nedsättning av

»Regelbunden aerob eller muskelstärkande fysisk aktivitet (styrketräning) sänker blodtrycket mer än ett enskilt blodtryckssänkande läkemedel ...«

den maximala viljemässiga muskelaktiveringen. Detta mäts vanligen med en särskild teknik, där man lägger maximal, vanligen isometrisk, muskelaktivering till elektrisk stimulering. Om den elektriska muskelstimuleringen leder till ökad kraftutveckling, anses den maximala viljemässiga muskelaktiveringen vara nedsatt [24].

**Muskelmassa.** Muskelstärkande fysisk aktivitet har också påvisats ge viss nybildning av muskelfibrer till följd av aktivering av satellitceller. Det är ännu okänt om denna nybildning har kvantitativ betydelse för den styrkeökning som sker till följd av muskelstärkande fysisk aktivitet. Satellitceller är vilande celler i muskeln som kan aktiveras av olika stimuli, tex muskelskada. Intressant nog ger muskelstärkande fysisk aktivitet även upphov till en betydande ökning av antalet satellitceller [25]. Eventuellt kan en minskning av satellitcellsaktivering på grund av lägre testosteronnivåer vara en orsak till sarkopeni (sänkt muskelmassa) hos äldre män. Sambandet mellan åldersberoende muskelsvaghet och låga värden för biotillgängligt testosteron stödjer denna hypotes [26].

Hos redan aktiva och vältränade personer ändras muskelfibrernas storlek endast i liten utsträckning vid aerob fysisk aktivitet, medan de kan öka mycket kraftigt i storlek vid muskelstärkande fysisk aktivitet. De långsamma fibrerna (typ 1) kan bli något större vid aerob fysisk aktivitet, sannolikt kopplat till att dessa fibrer är de som rekryteras först vid fysiskt arbete. För stillasittande individer eller individer som av annan anledning drabbats av sarkopeni är även aerob fysisk aktivitet ett utmärkt sätt att öka muskelmassan [27].

**Mitokondrietäthet och kapillarisering.** Även om aerob fysisk aktivitet kan leda till ökad muskelmassa, är det andra förändringar som dominerar, främst ökning i mitokondrietäthet och kapillarisering. Mitokondrieökningen vid aerob fysisk aktivitet påverkas av balansen mellan syntes och nedbrytning av de proteiner som bygger upp mitokondrien. Det är inte känt hur länge ett pass med aerob fysisk aktivitet stimulerar mitokondrieproteinsyntesen, men det är visat att mRNA-nivåerna av mitokondrieproteiner kan vara ökade upp till 24 timmar efter träningspassets slut [28].

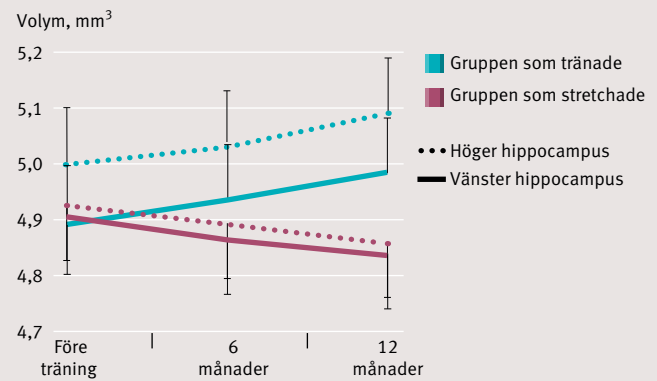
En central faktor som styr den ökade kapillärtätheten i skelettmuskulaturen till följd av aerob fysisk aktivitet är vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Det finns belägg för att en viktig källa för VEGF är skelettmuskelcellen själv, där VEGF-fyllda vesikler i samband med muskelaktivitet töms ut i extracellulärutrymmet och stimulerar kapillärproliferationen [29].

**Muskelcellens omprogrammering.** Under akut muskelarbete förändras skelettmuskelcellernas yttre och inre miljö. Hormoner och tillväxtfaktorer binds till cellerna i ökad utsträckning. Inne i cellerna stiger temperatur, kalciumhalt och koncentrationen av ATP-molekylens nedbrytningsprodukter, tex ADP och AMP. Samtidigt sjunker pH och syrgastrick. Dessa och andra faktorer påverkar direkt och/eller indirekt en rad proteiner i skelettmuskulaturen, vilka ingår i en omprogrammeringsprocess av muskelcellen; det vi i dagligt tal kallar träningsseffekt.

Centrala faktorer för att aktivera muskelns omprogrammering till följd av träning är en rad transkriptionsfaktorer innefattande NFAT (nuclear factor of activated T cells), MEF2 (myocyte enhancer factor), myoD (myogenic differentiation factor), myogenin och sk PPAR (peroxisomproliferator-aktiverade receptorer), tex PGC-1 $\alpha$  (PPAR-gamma-receptor-koaktivator 1 $\alpha$ ) [30].

En viktig mekanism i omprogrammeringen är den ökade fosforyleringsgraden av olika proteiner, tex de sk mitogenaktiverade proteinkinaser (MAPK) och olika mitokondriella

### Effekt av aerob fysisk aktivitet på hippocampus



**Figur 1.** Aerob fysisk aktivitet ökar hippocampus storlek. Hos personer mellan 55 och 80 års ålder ökade storleken på hippocampus med ca 2 procent efter 1 års aerob fysisk aktivitet (3 dagar/vecka) med måttlig intensitet. Detta skiljde sig signifikant från förändringen (minskning av volymen med 1,4 procent) hos kontrollgruppen, som ägnade sig åt stretchningsövningar i samma omfattning. Efter: Erickson KI, et al [38].

faktorer, vilka i sin tur påverkar processer som styr anpassningen till träning genom att påverka vissa geners aktivitetsgrad [28, 30].

Det cellfysiologiska svaret vid muskelstärkande och aerob fysisk aktivitet skiljer sig betydligt. Muskelstärkande fysisk aktivitet leder till mera kortvariga episoder av hög mekanisk belastning, medan aerob fysisk aktivitet innefattar betydligt mindre mekanisk muskelbelastning som verkar under längre tid och ger den speciella cellfysiologiska miljö som förekommer vid långvarig aerob fysisk aktivitet.

**Signaleringsvägar.** En viktig signaleringsväg för att stimulera till ökad muskelhypertrofi till följd av muskelstärkande fysisk aktivitet är den som innefattar signaleringsproteinerna fosfoinositid 3-kinas, proteinkinase B (oftast benämnd Akt) och mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR finns i två oberoende former, mTORC1 (complex 1) och mTORC2 (complex 2), och kan sägas svara på och integrera olika signaler från muskelträningen [28, 30, 31]. Dessa signaler kan vara mekaniska signaler från muskelarbetet eller signaler från tillväxtfaktorer och näringsämnen, främst leucin. mTORC1 styr muskelproteinsyntesen genom att fosforylera både 4EBP1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein-1), vilket stimulerar mRNA-translation, och p70S6K (p70 ribosomal protein S6 kinase).

p70S6K fosforylerar i sin tur den ribosomala subenheten S6 och ökar därmed proteinsyntesen. mTORC2, å andra sidan, motverkar nedbrytning av muskelproteiner genom att fosforylera och hämma transkriptionsfaktorer av typen FoxO (forkhead box). FoxO-faktorer leder till ökad muskelprotein-nedbrytning genom att öka mängden av de två E3 ubiquitin-ligaserna atrogin-1/MAFbx (muscle atrophy F-box) och MuRF-1 (muscle ring finger protein 1) [28, 30, 31].

Stimulering till ökad mitokondriebildning och övriga träningsförändringar till följd av aerob fysisk aktivitet innefattar andra viktiga signaleringsfaktorer i muskelcellen. AMPK

»Muskelstärkande fysisk aktivitet har också påvisats ge viss nybildning av muskelfibrer till följd av aktivering av satellitceller.«

## »Regelbunden fysisk aktivitet påverkar ett flertal olika funktioner i människans nervsystem.«

(AMP-aktiverat proteinkinas) och CaMKII (Ca<sup>2+</sup>-kalmodulinberoende kinas II) aktiveras vid aerob fysisk aktivitet och leder till aktivering av PGC-1 $\alpha$  [28, 30, 31]. Detta protein, som ökar i samband med varje träningspass, är en transkriptions-koaktivator som samordnar aktiveringen av många gener som är nödvändiga för nybildningen av mitokondrier. AMPK, som aktiverar PGC-1 $\alpha$ , är en av flera signaleringsfaktorer som benämns metabola sensorer, eftersom de aktiveras vid sänkta energinivåer i muskelcellen, dvs ökade kvoter AMP/ATP och kreatin/kreatinfosfat [30].

Faktorer som kan aktivera PGC-1 $\alpha$  innefattar deacetylering (möjligen via AMPK), fosforylering (möjligen via MAPK), ökade Ca<sup>2+</sup>-nivåer (CaMKII) och hypoxi i cellen samt viss nivå av oxidativ stress medierad genom reaktiva syre- och kväveradikaler [30].

Det finns många hållpunkter från in vitro-studier för att aktivering av AMPK (vilken sker vid aerob fysisk aktivitet) leder till att mTORC1 hämmas [32, 33]. Detta har stimulerat intresset för en fråga som länge engagerat arbetsfysiologer, nämligen varför samtidig styrketräning och aerob fysisk aktivitet ofta leder till mindre ökning av muskelmassa och styrka än vad enbart muskelstärkande fysisk aktivitet ger [31, 34, 35].

### Hjärnan

Mycket kunskap om effekter av akut arbete och träning på hjärnan, ryggmärgen och perifera nerver kommer från studier på djur. Dock publiceras allt fler humanstudier av hur fysisk aktivitet påverkar nervsystemet.

Det finns ett starkt positivt samband mellan aerob kapacitet och kognitiv funktion, vilket visats i bla svenska mönsterstudier [36]. Storleken på hippocampus, en hjärnstruktur med stor betydelse för bla arbetsminne och rumsligt minne, är relaterad till aerob kapacitet och minnesfunktion [37] och ökar i storlek parallellt med förbättrat minne efter 1 års regelbunden aerob fysisk aktivitet [38] (Figur 1).

Jämfört med situationen i vila har hjärnan vid lågintensiv fysisk aktivitet något högre (ungefär 20 procent) total ämnesomsättning och totalt blodflöde. Vid ökande arbetsintensitet ökar inte total ämnesomsättning eller totalt blodflöde nämnvärt. Däremot ökar aktiviteten i hjärnceller, liksom ämnesomsättningen och blodflödet, i de specifika områden som sköter motorik, synintryck, balans, hjärt-kärl- och andningsfunktion mätbart vid succesivt ökad arbetsbelastning. Allra mest ökar ämnesomsättningen i lillhjärnan [39]. Glukoskoncentrationen ökar interstitiellt i CNS oavsett blodsockerkoncentrationen.

Fysiskt arbete ökar frisättningen av tillväxtfaktorer såsom BDNF (hjärnrelaterad neurotrofisk faktor) (ökar 2–3 gånger). Den ökade vakenhetsgraden, den förbättrade koncentrationsförmågan och den minskade aptiten och det minskade energiintaget, särskilt efter högintensiv aerob fysisk aktivitet, kan eventuellt förklaras av förändringar i koncentrationerna av neurotransmittorer såsom dopamin, serotonin och glutamat [39].

Regelbunden fysisk aktivitet påverkar ett flertal olika funktioner i människans nervsystem. Funktioner kopplade mer omedelbart till den fysiska aktiviteten förbättras, tex koordination, balans och reaktionsförmåga, vilket kan bidra till det ökande välbefinnande som är förknippat med regelbunden fysisk aktivitet. Dessutom bibehålls kognitiv förmåga (särskilt exekutiva funktioner, minne, planering och koordination av uppgifter) bättre, sömnkvaliteten förbättras, depressionssymtom minskar och självkänslan förbättras.

Djurförsök har visat att tillväxtfaktorer av betydelse för celler i det centrala nervsystemet påverkas av fysisk aktivitet [40]. I hippocampus (viktig för bla minnesbildning) ökar genexpressionen av ett stort antal faktorer, och den aktivitetsberoende synaptiska plasticiteten eller känsligheten är ökad [39]. Exempelvis ökar förekomsten av IGF-1 (insulinliknande tillväxtfaktor 1), en mycket betydelsefull tillväxtfaktor.

Det har visats att kärlnybildningen ökar i ett stort antal områden i hjärnan efter träning, vilket har betydelse för näringsförsörjning och hjärnans funktion och hälsa. Hos djur som får springa ökar nybildningen av hjärnceller, bla i hippocampus [41]. Dessa djur uppvisar dessutom förbättrad inlärningsförmåga.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

- Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110-8.
- Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5551-8.
- Lindholm ME, Marabita F, Gomez-Cabrero D, et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics*. 2014;9(12):1557-69.
- Vollaard NB, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, et al. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol*. 2009;106:1479-86.
- Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108:1487-96.
- Bouchard C, Sarzynski MA, Rice TK, et al. Genomic predictors of the maximal O uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol*. 2011;110:1160-70.
- Wolfarth B, Rankinen T, Hagberg JM, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46(5):851-9.
- Hecksteden A, Kraushaar J, Scharhag-Rosenberger F, et al. Individual response to exercise training – a statistical perspective. *J Appl Physiol*. 2015;118(12):1450-9.
- Tucker R, Santos-Concejero J, Collins M. The genetic basis for elite running performance. *Br J Sports Med*. 2013;47(9):545-9.
- Bouchard C, Blair SN, Church TS, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One*. 2012;7(5):e37887.
- Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation*. 2014;130:2152-61.
- Fiuzza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, et al. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;5:330-58.
- Green DJ, Spence A, Halliwill JR, et al. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Exp Physiol*. 2011;96(2):57-70.
- Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(7):311-22.
- Dinenno FA, Tanaka H, Monahan KD, et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodeling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol*. 2001;534(Pt 1):287-95.
- Seals DR, Edward F. Adolph Distinguished Lecture: The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(5):425-39.
- Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol*. 2013;591(Pt 3):641-56.
- Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, et al. Sprint interval and moderate-intensity continuous training have equal benefits on aerobic capacity, insulin sensitivity, muscle capillarisation and endothelial eNOS/NAD(P)H oxidase protein ratio in obese men. *J Physiol*. Epub 23 Jan 2015.
- Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci*. 2001;6:D75-89.
- Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:1668-74.
- Gram AS, Bladbjerg EM, Skov J, et al. Three months of strictly controlled daily endurance exercise reduces thrombin generation and fibrinolytic risk markers in younger moderately overweight men. *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(6):1331-8.
- Rauramaa R, Li G, Väisänen SB. Dose-response and coagulation and hemostatic factors. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33:S16-20.
- Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35(3):269-76.
- Arnold P, Bautmans I. The influence of strength training on muscle activation in elderly persons: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2014;58:58-68.
- Wernbom M, Apro W, Paulsen G, et al. Acute low-load resistance exercise with and without blood flow restriction increased protein signalling and number of satellite cells in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(12):2953-65.
- O'Connell MDL, Wu FCW. Androgen effects on skeletal muscle: implications for the development and management of frailty. *Asian J Androl*. 2014;16:203-12.
- Konopka AR, Harber MP. Skeletal muscle hypertrophy after aerobic exercise training. *Exerc Sport Sci Rev*. 2014;42(2):53-61.
- Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17(2):162-84.
- Hoier B, Hellsten Y. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*. 2014;21:301-14.
- Ferraro E, Giammarioli AM, Chianotto S, et al. Exercise-induced skeletal muscle remodeling and metabolic adaptation: redox signaling and role of autophagy. *Antioxid Redox Signal*. 2014;21(1):154-76.
- Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. *Sports Med*. 2014;44(6):743-62.
- Inoki K, Li Y, Zhu T, et al. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol*. 2002;4(9):648-57.
- Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*. 2008;30(2):214-26.
- Baar K. Using molecular biology to maximize concurrent training. *Sports Med*. 2014;44(Suppl 2):S117-25.
- Leveritt M, Abernethy PJ, Barry BK, et al. Concurrent strength and endurance training. A review. *Sports Med*. 1999;28(6):413-27.
- Åberg MA, Pedersen NL, Torén K, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(49):20906-11.
- Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res*. 2010;1358:172-83.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3017-22.
- Voss MW, Vivar C, Kramer AF, et al. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*. 2013;17(10):525-44.
- Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev*. 2002;30:75-9.
- van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:13427-31.

## SUMMARY

Regular physical activity affects most organs and tissues through a large number of mechanisms which in various ways contribute to improved function and health. Regular physical activity improves quality of life, cognitive functions, mood state and physical capacity, and lowers the risk of many diseases and premature death. Physical activity affects proteins and gene expression through signalling mechanisms, e.g. epigenetic changes. The biological response to physical activity can be markedly different between individuals, to a large degree due to genetic mechanisms. Regular aerobic physical activity (endurance training) improves cardiac function, partly due to an increased stroke volume, and lowers blood pressure due to e.g. improved vasodilation, lower arterial stiffness and increased capillarisation. Regular physical activity helps to maintain muscle mass and function and can improve brain health and function, e.g. executive and memory functions.