

Review Article

Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects

Vincenzo Monda,¹ Ines Villano,¹ Antonietta Messina,¹ Anna Valenzano,² Teresa Esposito,¹ Fiorenzo Moscatelli,² Andrea Viggiano,³ Giuseppe Cibelli,² Sergio Chieffi,¹ Marcellino Monda,¹ and Giovanni Messina^{1,2}

EGZERSİZ VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI



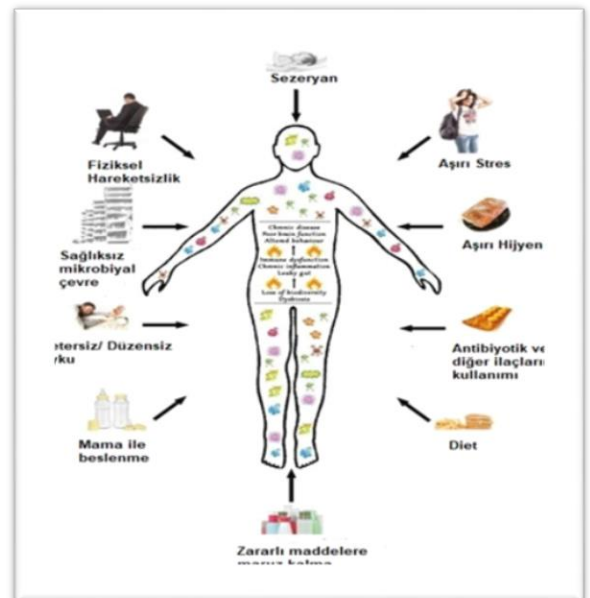
Bağırsak Mikrobiyotası

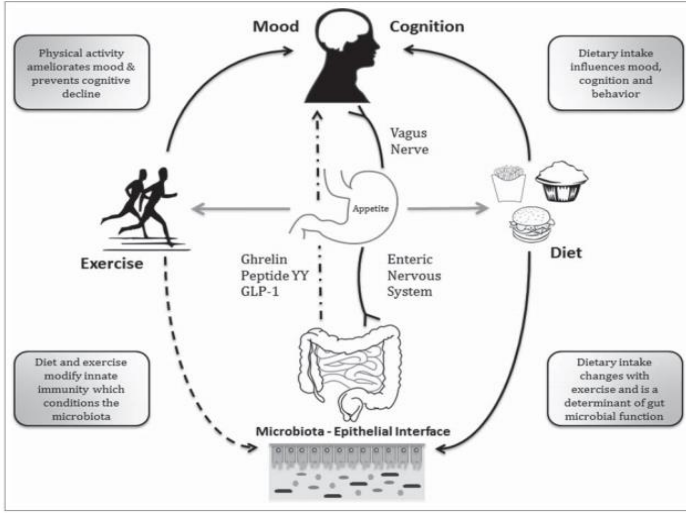
İnsan gastrointestinal sisteminde (GIT) 10¹³-10¹⁴ mikroorganizmalar bulunur ve bunların genomu olan "mikrobiyom", insan genomundan yaklaşık 150 kat daha büyük bir gen seti içerir [12 , 13]. Bu mikrobiyom, çoğu anaerob olmak üzere yaklaşık 1.000-1.150 bakteri türünden türemiştir ve esas olarak iki bakteri filumundan oluşur, Bacteroidetes ve Firmicutes [4 , 13]. Mikrobiyom gelişimi yaşamın erken dönemlerinde başlar. Aslında, fetal yaşam sırasında, GIT, steril uterin ortamı

nedeniyle sterildir [6]. Doğumdan sonra, bebek bağırsağı karmaşık çevreleyen ortama ve GIT'i kolonize etmeye başlayan maternal mikrofloraya maruz kalır ve maternal imzalı bir başlangıç mikrobiyomu gösterir [6 , 16]. Bebeklerde bakterilerin gelişimini ve çeşitliliğini etkileyen çeşitli içsel ve dışsal faktörler (sıvıdan katı yemlere geçiş gibi), böylece GIT farklı mikroorganizmalar tarafından kolonize edilir. 1 yaşına gelindiğinde mikrobiyom, yoğun bir mikrobiyal popülasyon ile yetişkin benzeri bir profil sunar [17 , 18]. Ayrıca, menşe ülke ve antibiyotikler gibi genetik, epigenetik ve çevresel faktörler ve yaşam olayları (ergenlik, yumurtalık döngüsü, gebelik ve menopoz dahil), mikrobiyal popülasyon gelişimini ve aktivitesini etkiler [3 , 19]. Bu popülasyon, bir kez kurulduktan sonra, yüksek bir bireyler arası değişkenlik sunar [20]. Dahası, bağırsak mikrop popülasyonları yaşlılıkta değişir ve Bacteroidete'lerde önemli bir azalma ve Firmicutes'de bir artış gösterir, ancak bunun nedeni henüz net değildir [19].

Bağırsak Mikrobiyotası, Egzersiz ve Hastalık

GIT mikrobiyal kompozisyonunda bireyler arası büyük varyasyona rağmen, azaltılması veya değiştirilmesi olumsuz sağlık etkileriyle ilişkilidir. Öte yandan, bağırsak popülasyonunun çeşitliliğindeki bir artış, metabolik ve immünolojik fonksiyonları iyileştirir [4 , 46]. Artan kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının enfeksiyon, hastalık, diyet, antibiyotikler ve egzersiz gibi farklı faktörler tarafından modüle edilebileceğini ve dolayısıyla bu modülasyonların bazı hastalıkları etkileyebileceğini göstermektedir [1 , 6]. İlginç bir şekilde, egzersiz, enerji homeostazı ve regülasyonunda olumlu bir rol oynayan bağırsak mikrobiyal kompozisyonundaki değişiklikleri belirleyebilir [5 , 11].





Egzersiz ve Bağırsak Fizyolojisi

Düşük yoğunluklu egzersiz, geçici dışkı süresini ve dolayısıyla patojenler ile gastrointestinal mukus tabakası arasındaki temas süresini azaltarak GIT'i etkileyebilir [5]. Sonuç olarak, egzersizin kolon kanseri, divertiküloz ve inflamatuvar bağırsak hastalığı riskini azaltan koruyucu etkileri olduğu görülmektedir [47]. Ek olarak, yüksek yağlı diyet varlığında bile egzersiz, inflamatuvar infiltrasyonu azaltabilir ve bağırsağın morfolojisini ve bütünlüğünü koruyabilir [48]. Hareketsiz davranışla birlikte yüksek yağlı diyet, plazmasitoid ve lenfosit infiltratlarına bağlı olarak villus genişliğinin artmasına neden olur. Egzersiz, hem

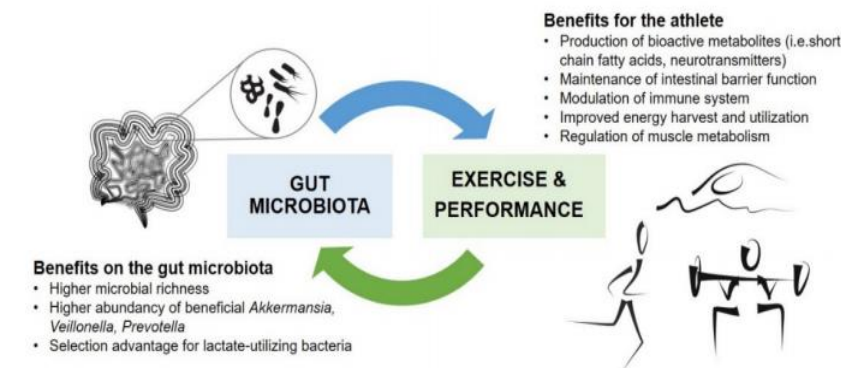
proksimal hem de distal bağırsakta siklooksijenaz 2 (Cox-2) ekspresyonunu azaltarak bu morfolojik değişiklikleri önlemiştir. Tersine, dayanıklılık egzersizinin, splanknik kan akışının bazal seviyelerin% 80'i kadar azalması nedeniyle GIT'de bir varyasyonu belirlediği ve toksisite etkilerine yol açtığı görülmektedir [47 , 49]. Bu azalma, sempatik sinir sistemi girdisinin artmasına ikincil olarak splanknik vasküler yatakta arteriyel direncin artışına bağlıdır [47]. Uzun süreli egzersiz ayrıca bağırsak geçirgenliğinde bir artışı belirler, bağırsak bariyer işlevini tehlikeye atar ve kolondan bakteri translokasyonu ile sonuçlanır [47 , 50].

Egzersiz ve Bağırsak Mikrobiyotası

İnsanlarda, seçkin rugby oyuncularını üzerinde yapılan büyük bir çalışma, egzersizin bağırsak mikroflorasının çeşitliliğini zenginleştirdiğini ve protein alımı ve kreatin kinaz seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini göstermiştir [10]. Özellikle, daha sağlıklı bir bağırsak ortamının korunmasına yardımcı olan Firmicutes filumu (*Faecalibacterium prausnitzii* gibi) arasında daha büyük bir çeşitlilik vardı [10]. Bu sonuçlar, hem diyetin hem de egzersizin bağırsakların mikrobiyal biyolojik çeşitliliğini belirlediğini gösterdi. Bunu desteklemek için Estaki ve ark. [71] farklı zindelik düzeylerine ve karşılaştırılabilir diyetlere sahip bireylerin dışkı mikrobiyotalarını analiz ettiler. Fiziksel uygunluğun göstergesi olarak, kardiyorespiratuvar uygunluğun (CRF) altın standardı olan en yüksek oksijen alımını kullandılar. Sonuçlar, diyetten bağımsız olarak, CRF'nin artan bağırsak mikrobiyal çeşitliliği ile ilişkili olduğunu gösterdi. Dahası, fit bireyler,



Clostridiales, *Roseburia*, *Lachnospiraceae* ve *Erysipelotrichaceae* gibi butirat üreten taksonlarda zenginleştirilmiş bir mikrobiyom göstermiş ve bağırsak sağlığının bir göstergesi olan butirat üretiminin artmasına neden olmuştur [71]. Estaki vd. [71] egzersizin dysbiosis ile ilişkili hastalıkların tedavisinde terapötik bir destek olarak kullanılabileceğini öne sürdü. Artan çeşitlilik, yaşlılarda da artan sağlıklı ilişkilendirilirken, biyolojik çeşitliliğin

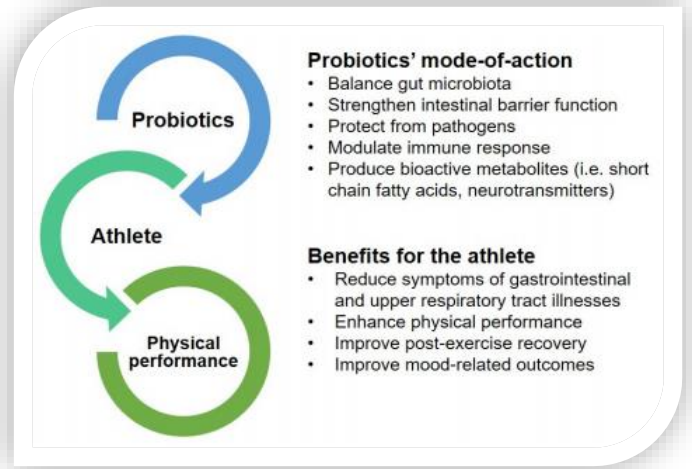


azalması obezite ile ilişkili inflamatuvar özellikler ve gastrointestinal hastalıklar (IBD ve IBS gibi) gibi farklı durumlarla bağlantılıdır [32 , 40 , 43 , 72 , 73]. O zaman egzersize bağlı mikrobiyal biyolojik çeşitliliğin artması, bu koşulların patogenezinde faydalı etkilere sahip olabilir.

Dahası, sporcular kontrollere göre daha düşük enflamatuar ve gelişmiş metabolik belirteçler gösterdiğinden ve egzersiz, daha düşük kronik inflamasyona bağlı olarak morbiditenin azalmasıyla ilişkili olduğundan, yaşa uygun egzersiz ve diyetin inflamasyonu ve yaşa bağlı olarak azalmaya yardımcı olabileceği varsayımı mümkündür. patolojiler [10 , 71 , 74 - 76]. Ayrıca, yüksek BMI'li deneklerle karşılaştırıldığında, düşük BKI'li denekler ve sporcular mikrobiyotalarında daha yüksek *Akkermansia muciniphila* seviyeleri gösterir [10]. Bu bakteriler, mukus tabakasında bulunan müsin azaltıcı bakterilerdir ve BMI, obezite ve metabolik bozukluklarla ters orantılıdır çünkü bariyer fonksiyonunu iyileştirirler [77]. Juneau vd. [78], yüksek yoğunluklu interval antrenman (HIIT) ve yüksek kaliteli diyet kombinasyonunun kardiyovasküler (CV) hastalık gelişimini önleyebileceğini öne sürdü. Bunun yerine diğer çalışmalar, egzersizin obez deneklerin mikrobiyotası üzerindeki etkilerini araştırdı. Özellikle inflamasyon, insülin direnci ve viseral yağlanma yoluyla obezite, obstrüktif uyku apnesi (OUA) uykululuğu ve ilişkili kardiyovasküler komorbiditeler gibi çeşitli uyku bozukluklarının ana nedeni olarak kabul edilir [79]. Obezite ile ilişkili uyku bozukluğu olan deneklerde, bazı araştırmacılar egzersiz ve diyetin etkilerini araştırdılar ve bu faktörlerin uyku kalitesinde bir iyileşme ve bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikleri belirlediğini gözlemlediler [80].

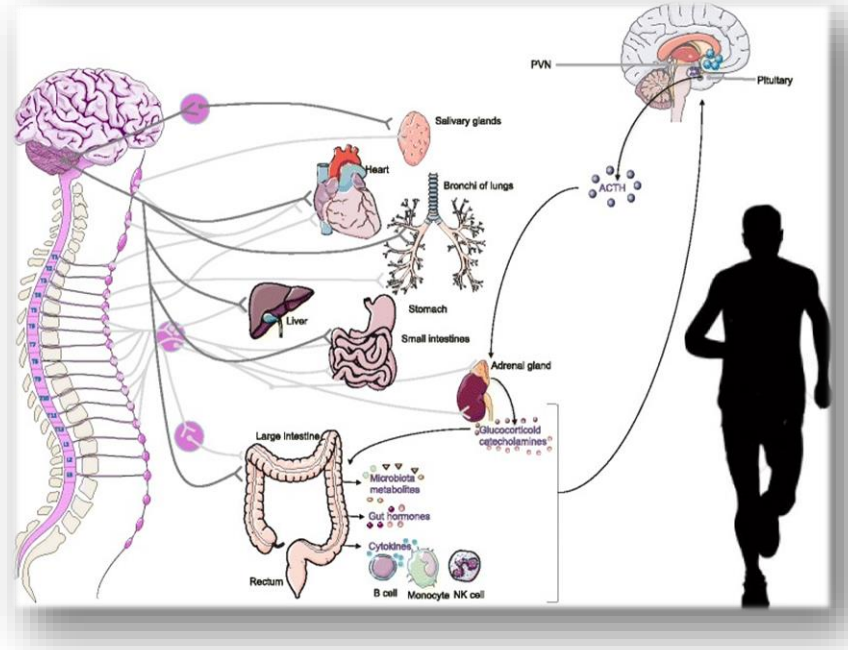
Egzersiz, Probiyotik Takviyesi ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bazı çalışmalar, probiyotik kullanımının mikrobiyota bileşimini nasıl değiştirebileceğini değerlendirdi. Probiyotikler, canlı mikroorganizmalar, genellikle laktik asit bakterileri içeren ve konakçı için faydalı etkiler sağlayan gıda takviyeleridir [84]. Chen vd. [85], altı haftalık probiyotik takviyesinin, *Lactobacillus plantarum* TWK10 (LP10), farelerde egzersiz performansı, fiziksel yorgunluk ve bağırsak mikrobiyal profili üzerindeki etkilerini inceledi. Elde ettikleri sonuçlar, LP10 takviyesinin doza bağlı bir şekilde kas kütlelerini ve kavrama gücünü artırdığını ve enerji toplama ve egzersiz performansını artırdığını göstermektedir [85]. *Lactobacillus* spp. laktik asit üreterek egzersiz performansını etkiledi ve bu da laktat kullanan bakteriler tarafından butirat üretmek için kullanılabilir [86]. Bu yol boyunca adenosin trifosfat (ATP) oluşumu vardı. Bu nedenle, probiyotik takviyesi egzersiz sırasında enerji üretiminde önemli rol oynayabilir [86]. Dahası, Chen ve arkadaşları [85], LP10 desteğinin, serum laktat, amonyak ve kreatin kinaz (egzersize bağlı kas yorgunluğunun biyokimyasal göstergeleri) düzeylerini düşürerek ve farelerde egzersiz performansını artırarak yorgunluk önleyici etkileri olduğunu gösterdi. Bu, iskelet kası atrofisi belirteçlerinde bir iyileşme belirleyen LP10'un neden olduğu inflamasyonun azalmasıyla ilişkili olabilir [85]. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasının enerji dengesi ve vücut kompozisyonu açısından egzersiz sırasında konakçı üzerinde sağlığı geliştirme, performans iyileştirme ve yorgunluk önleyici etkileri olduğu görüşünü desteklemektedir.



Sonuç

Toplu olarak, mevcut veriler, diğer iyi bilinen iç ve dış faktörlere ek olarak egzersizin, konakçı için olası faydalar ile birlikte kalitatif ve kantitatif bağırsak mikrobiyal kompozisyonundaki değişiklikleri belirleyebilen bir çevresel faktör gibi görüldüğünü kuvvetle desteklemektedir. Aslında, stabil ve zenginleştirilmiş mikroflora çeşitliliği, beyin-bağırsak eksenini boyuncaya uygun sinyalleme ve bireyin sağlıklı durumuna da katkıda bulunan homeostaz ve normal bağırsak fizyolojisi için vazgeçilmezdir. Egzersiz, mikroflora çeşitliliğini zenginleştirebilir; kilo, obezite ile ilişkili patolojiler ve gastrointestinal rahatsızlıkların azaltılmasına potansiyel olarak katkıda bulunabilecek Bacteroidetes-Firmicutes oranını iyileştirmek; mukozal bağışıklığı modüle edebilen ve bariyer fonksiyonlarını iyileştirebilen bakterilerin çoğalmasını teşvik etmek, obezite ve metabolik hastalıkların görülme sıklığında azalma ile sonuçlanan; ve gastrointestinal bozukluklara ve kolon kanserine (SCFA'lar gibi) karşı koruma sağlayan maddeler üretebilen bakterileri uyarmak. Bu nedenle egzersiz, mikrofloranın dengesini korumak veya nihai disbiyozunu yeniden dengelemek için bir tedavi olarak kullanılabilir, böylece sağlık durumunda bir iyileşme elde edilir. Bununla birlikte, egzersizin neden olduğu mikrofloranın bileşimindeki ve işlevlerindeki değişiklikleri ve bunların tüm ilgili etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak egzersizle değiştirilmiş mikrobiyota, mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığının iyi bilindiği metabolik ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar aramak için kullanılabilir.



Aslında, stabil ve zenginleştirilmiş mikroflora çeşitliliği, beyin-bağırsak eksenini boyuncaya uygun sinyalleme ve bireyin sağlıklı durumuna da katkıda bulunan homeostaz ve normal bağırsak fizyolojisi için vazgeçilmezdir. Egzersiz, mikroflora çeşitliliğini zenginleştirebilir; kilo, obezite ile ilişkili patolojiler ve gastrointestinal rahatsızlıkların azaltılmasına potansiyel olarak katkıda bulunabilecek Bacteroidetes-Firmicutes oranını iyileştirmek; mukozal bağışıklığı modüle edebilen ve bariyer fonksiyonlarını iyileştirebilen bakterilerin çoğalmasını teşvik etmek, obezite ve metabolik hastalıkların görülme sıklığında azalma ile sonuçlanan; ve gastrointestinal bozukluklara ve kolon kanserine (SCFA'lar gibi) karşı koruma sağlayan maddeler üretebilen bakterileri uyarmak. Bu nedenle egzersiz, mikrofloranın dengesini korumak veya nihai disbiyozunu yeniden dengelemek için bir tedavi olarak kullanılabilir, böylece sağlık durumunda bir iyileşme elde edilir. Bununla birlikte, egzersizin neden olduğu mikrofloranın bileşimindeki ve işlevlerindeki değişiklikleri ve bunların tüm ilgili etkilerini tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak egzersizle değiştirilmiş mikrobiyota, mikrobiyotanın önemli bir rol oynadığının iyi bilindiği metabolik ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar aramak için kullanılabilir.

Kaynaklar

- [1] S. Grenham, G. Clarke, J. F. Cryan, and T. G. Dinan, "Braingut-microbe communication in health and disease," *Frontiers in Physiology*, vol. 2, article 94, pp. 1–15, 2011.
- [2] A. M. O'Hara and F. Shanahan, "The gut flora as a forgotten organ," *EMBO Reports*, vol. 7, no. 7, pp. 688–693, 2006.
- [3] I. Adlerberth and A. E. Wold, "Establishment of the gut microbiota in Western infants," *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, vol. 98, no. 2, pp. 229–238, 2009.
- [4] P. B. Eckburg, E. M. Bik, C. N. Bernstein et al., "Microbiology: diversity of the human intestinal microbial flora," *Science*, vol. 308, no. 5728, pp. 1635–1638, 2005.
- [5] S. Bermon, B. Petriz, A. Kajeniene, J. Prestes, L. Castell, and O. L. Franco, "The microbiota: an exercise immunology perspective," *Exercise Immunology Review*, vol. 21, pp. 70–79, 2015.
- [6] R. I. Mackie, A. Sghir, and H. R. Gaskins, "Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract," *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, no. 5, pp. 1035s–1045s, 1999.
- [7] A. N. Payne, C. Chassard, and C. Lacroix, "Gut microbial adaptation to dietary consumption of fructose, artificial sweeteners and sugar alcohols: implications for host-microbe interactions contributing to obesity," *Obesity Reviews*, vol. 13, no. 9, pp. 799–809, 2012.
- [8] M. Remely, E. Aumueller, D. Jahn, B. Hippe, H. Brath, and A. G. Haslberger, "Microbiota and epigenetic regulation of inflammatory mediators in type 2 diabetes and obesity," *Beneficial Microbes*, vol. 5, no. 1, pp. 33–43, 2014.
- [9] H. J. Flint, K. P. Scott, P. Louis, and S. H. Duncan, "The role of the gut microbiota in nutrition and health," *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 9, no. 10, pp. 577–589, 2012.
- [10] S. F. Clarke, E. F. Murphy, O. O'Sullivan et al., "Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity," *Gut*, vol. 63, no. 12, pp. 1913–1920, 2014.
- [11] A. Mika, W. Van Treuren, A. Gonzalez, J. J. Herrera, R. Knight, and M. Fleshner, "Exercise is more effective at altering gut microbial composition and producing stable changes in lean mass in juvenile versus adult male F344 rats," *PLoS ONE*, vol. 10, no. 5, Article ID e0125889, 2015.
- [12] S. R. Gill, M. Pop, R. T. DeBoy et al., "Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome," *Science*, vol. 312, no. 5778, pp. 1355–1359, 2006.
- [13] J. Qin, R. Li, J. Raes et al., "A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing," *Nature*, vol. 464, no. 7285, pp. 59–65, 2010.
- [14] M. A. Conlon and A. R. Bird, "The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health," *Nutrients*, vol. 7, no. 1, pp. 17–44, 2015.
- [15] F. Backhed, R. E. Ley, J. L. Sonnenburg, D. A. Peterson, and J. I. Gordon, "Host-bacterial mutualism in the human intestine," *Science*, vol. 307, no. 5717, pp. 1915–1920, 2005.
- [16] R. Mandar and M. Miksaar, "Transmission of mother's gut microflora to the newborn at birth," *Neonatology*, vol. 69, no. 1, pp. 30–35, 1996.
- [17] C. Palmer, E. M. Bik, D. B. DiGiulio, D. A. Relman, P. O. Brown, and Y. Ruan, "Development of the human infant intestinal microbiota," *PLOS Biology*, vol. 5, no. 7, article e177, 2007.
- [18] G. W. Tannock, "What immunologists should know about bacterial communities of the human bowel," *Seminars in Immunology*, vol. 19, no. 2, pp. 94–105, 2007.
- [19] J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross et al., "Host-gut microbiota metabolic interactions," *Science*, vol. 336, no. 6086, pp. 1262–1267, 2012.
- [20] R. E. Ley, D. A. Peterson, and J. I. Gordon, "Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine," *Cell*, vol. 124, no. 4, pp. 837–848, 2006.
- [21] R. D. Berg, "The indigenous gastrointestinal microflora," *Trends in Microbiology*, vol. 4, no. 11, pp. 430–435, 1996.
- [22] S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Eslami-Varzaneh, S. Edberg, and R. Medzhitov, "Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis," *Cell*, vol. 118, no. 2, pp. 229–241, 2004.
- [23] S. Vaishnava, C. L. Behrendt, A. S. Ismail, L. Eckmann, and L. V. Hooper, "Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 105, no. 52, pp. 20858–20863, 2008.
- [24] L. Mayer, "Mucosal immunity," *Pediatrics*, vol. 111, no. 6, pp. 1595–1600, 2003.
- [25] G. Messina, C. Dalia, D. Tafuri et al., "Orexin-A controls sympathetic activity and eating behavior," *Frontiers in Psychology*, vol. 5, article 997, 2014.
- [26] I. Sekirov, S. L. Russell, L. Caetano M Antunes, and B. B. Finlay, "Gut microbiota in health and disease," *Physiological Reviews*, vol. 90, no. 3, pp. 859–904, 2010.
- [27] S. Akira and H. Hemmi, "Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family," *Immunology Letters*, vol. 85, no. 2, pp. 85–95, 2003.
- [28] B. S. Samuel, A. Shaito, T. Motoike et al., "Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the shortchain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 105, no. 43, pp. 16767–16772, 2008.
- [29] J. M. Evans, L. S. Morris, and J. R. Marchesi, "The gut microbiome: the role of a virtual organ in the endocrinology of the host," *Journal of Endocrinology*, vol. 218, no. 3, pp. R37–R47, 2013.
- [30] K. M. Maslowski, A. T. Vieira, A. Ng et al., "Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43," *Nature*, vol. 461, no. 7268, pp. 1282–1286, 2009.
- [31] A. Viggiano, U. Nicodemo, E. Viggiano et al., "Mastication overload causes an increase in O-2 production into the subnucleus oralis of the spinal trigeminal nucleus," *Neuroscience*, vol. 166, no. 2, pp. 416–421, 2010.
- [32] R. E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh, C. A. Lozupone, R. D. Knight, and J. I. Gordon, "Obesity alters gut microbial ecology," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 31, pp. 11070–11075, 2005.
- [33] F. Fava, J. A. Lovegrove, R. Gitau, K. G. Jackson, and K. M. Tuohy, "The gut microbiota and lipid metabolism: implications for human health and coronary heart disease," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 13, no. 25, pp. 3005–3021, 2006.
- [34] L. Wen, R. E. Ley, P. Y. Volchkov et al., "Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes," *Nature*, vol. 455, no. 7216, pp. 1109–1113, 2008.
- [35] A. Viggiano, C. Vicidomini, M. Monda et al., "Fast and low-cost analysis of heart rate variability reveals vegetative alterations in noncomplicated diabetic patients," *Journal of Diabetes and its Complications*, vol. 23, no. 2, pp. 119–123, 2009.
- [36] G. Di Bernardo, G. Messina, S. Capasso et al., "Sera of overweight people promote in vitro adipocyte differentiation of bone marrow stromal cells," *Stem Cell Research & Therapy*, vol. 5, no. 1, p. 4, 2014.
- [37] D. N. Frank, A. L. St Amand, R. A. Feldman, E. C. Boedeker, N. Harpaz, and N. R. Pace, "Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 104, no. 34, pp. 13780–13785, 2007.

- [38] F. Backhed, H. Ding, T. Wang et al., "The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 101, no. 44, pp. 15718–15723, 2004.
- [39] G. R. Lichtenstein, "Chemokines and cytokines in inflammatory bowel disease and their application to disease treatment," *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 16, no. 1, pp. 83–88, 2000.
- [40] F. Shanahan, "Probiotics in inflammatory bowel disease— therapeutic rationale and role," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 56, no. 6, pp. 809–818, 2004.
- [41] G. T. Macfarlane, K. L. Blackett, T. Nakayama, H. Steed, and S. Macfarlane, "The gut microbiota in inflammatory bowel disease," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 15, no. 13, pp. 1528–1536, 2009.
- [42] J. E. Mawdsley and D. S. Rampton, "The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease," *Neuroimmunomodulation*, vol. 13, no. 5-6, pp. 327–336, 2007.
- [43] W. G. Thompson, G. F. Longstreth, D. A. Drossman, K. W. Heaton, E. J. Irvine, and S. A. Muller-Lissner, "Functional bowel disorders and functional abdominal pain," *Gut*, vol. 45, no. 2, pp. 1143–1147, 1999.
- [44] E. M. Quigley, "Review: do patients with functional gastrointestinal disorders have an altered gut flora?" *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 2, no. 4, pp. S23–S30, 2009.
- [45] M. Rajilic-Stojanovic, E. Biagi, H. G. H. J. Heilig et al., "Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome," *Gastroenterology*, vol. 141, no. 5, pp. 1792–1801, 2011.
- [46] J. F. Cryan and S. M. O'Mahony, "The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior," *Neurogastroenterology and Motility*, vol. 23, no. 3, pp. 187–192, 2011.
- [47] H. P. F. Peters, W. R. De Vries, G. P. Vanberge-Henegouwen, and L. M. A. Akkermans, "Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract," *Gut*, vol. 48, no. 3, pp. 435–439, 2001.
- [48] S. C. Campbell, P. J. Wisniewski, M. Noji et al., "The effect of diet and exercise on intestinal integrity and microbial diversity in mice," *PLoS ONE*, vol. 11, no. 3, Article ID e0150502, pp. 1–17, 2016.
- [49] N. J. Rehrer, A. Smets, H. Reynaert, E. Goes, and K. De Meirleir, "Effect of exercise on portal vein blood flow in man," *Medicine and Science in Sports and Exercise*, vol. 33, no. 9, pp. 1533–1537, 2001.
- [50] C. V. Gisolfi, "Is the GI system built for exercise?" *Physiology*, vol. 15, no. 3, pp. 114–119, 2000.
- [51] M. Matsumoto, R. Inoue, T. Tsukahara et al., "Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum," *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, vol. 72, no. 2, pp. 572–576, 2008.
- [52] P. Perrin, F. Pierre, Y. Patry et al., "Only fibres promoting a stable butyrate producing colonic ecosystem decrease the rate of aberrant crypt foci in rats," *Gut*, vol. 48, no. 1, pp. 53–61, 2001.
- [53] C. C. Evans, K. J. LePard, J. W. Kwak et al., "Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 3, Article ID e92193, 2014.
- [54] M. I. Queipo-Ortuno, L. M. Seoane, M. Murri et al., "Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 5, Article ID e65465, 2013.
- [55] R. M. Stilling, F. J. Ryan, A. E. Hoban et al., "Microbes & neurodevelopment—absence of microbiota during early life increases activity-related transcriptional pathways in the amygdala," *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 50, pp. 209–220, 2015.
- [56] R. Diaz Heijtz, S. Wang, F. Anuar et al., "Normal gut microbiota modulates brain development and behavior," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 108, no. 7, pp. 3047–3052, 2011.
- [57] L. Marra, M. Cantile, G. Scognamiglio et al., "Deregulation of HOX B13 expression in urinary bladder cancer progression," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 20, no. 6, pp. 833–839, 2013.
- [58] J. A. Bravo, P. Forsythe, M. V. Chew et al., "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 of the United States of America*, vol. 108, no. 38, pp. 16050–16055, 2011.
- [59] P. Forsythe, J. Bienenstock, and W. A. Kunze, "Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication," *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 817, pp. 115–133, 2014.
- [60] M. D. Cook, J. M. Allen, B. D. Pence et al., "Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training," *Immunology and Cell Biology*, vol. 94, no. 2, pp. 158–163, 2016.
- [61] J. M. Allen, M. E. B. Miller, B. D. Pence et al., "Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J Mice," *Journal of Applied Physiology*, vol. 118, no. 8, pp. 1059–1066, 2015.
- [62] B. A. Petriz, A. P. Castro, J. A. Almeida et al., "Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats," *BMC Genomics*, vol. 15, article 511, 2014.
- [63] J. Woo, K. Shin, S. Park, K. Jang, and S. Kang, "Effects of exercise and diet change on cognition function and synaptic plasticity in high fat diet induced obese rats," *Lipids in Health and Disease*, vol. 12, article 144, 2013.
- [64] S. Chieffi, M. Conson, and S. Carlomagno, "Movement velocity effects on kinaesthetic localisation of spatial positions," *Experimental Brain Research*, vol. 158, no. 4, pp. 421–426, 2004.
- [65] R. Molteni, A. Wu, S. Vaynman, Z. Ying, R. Barnard, and F. Gomez-Pinilla, "Exercise reverses the harmful effects of consumption of a high-fat diet on synaptic and behavioral plasticity associated to the action of brain-derived neurotrophic factor," *Neuroscience*, vol. 123, no. 2, pp. 429–440, 2004.
- [66] S. Chieffi, A. Iavarone, A. Viggiano, M. Monda, and S. Carlomagno, "Effect of a visual distractor on line bisection," *Experimental Brain Research*, vol. 219, no. 4, pp. 489–498, 2012.
- [67] W. Li, S. E. Dowd, B. Scurlock, V. Acosta-Martinez, and M. Lyte, "Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria," *Physiology and Behavior*, vol. 96, no. 4-5, pp. 557–567, 2009.
- [68] S. Chieffi, T. Iachini, A. Iavarone, G. Messina, A. Viggiano, and M. Monda, "Flanker interference effects in a line bisection task," *Experimental Brain Research*, vol. 232, no. 4, pp. 1327–1334, 2014.
- [69] S. S. Kang, P. R. Jeraldo, A. Kurti et al., "Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition," *Molecular Neurodegeneration*, vol. 9, article 36, 2014.
- [70] T. Klaenhammer, E. Altermann, F. Arigoni et al., "Discovering lactic acid bacteria by genomics," in *Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications*, pp. 29–58, Springer Netherlands, 2002.
- [71] M. Estaki, J. Pither, P. Baumeister et al., "Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions," *The FASEB Journal*, vol. 30, no. 1, pp. 1027–1035, 2016.
- [72] M. J. Claesson, I. B. Jeffery, S. Conde et al., "Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly," *Nature*, vol. 488, no. 7410, pp. 178–184, 2016.
- [73] M. Monda, G. Messina, I. Scognamiglio et al., "Short-term diet and moderate exercise in young overweight men modulate cardiocyte and

hepatocarcinoma survival by oxidative stress," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2014, Article ID 131024, 7 pages, 2014.

[74] C. Handschin and B. M. Spiegelman, "The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease," *Nature*, vol. 454, no. 7203, pp. 463–469, 2008.

[75] C. Franceschi and J. Campisi, "Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases," *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, vol. 69, supplement 1, pp. S4–S9, 2014.

[76] S. Chieffi, C. Secchi, and M. Gentilucci, "Deictic word and gesture production: their interaction," *Behavioural Brain Research*, vol. 203, no. 2, pp. 200–206, 2009.

[77] A. Everard, C. Belzer, L. Geurts et al., "Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 22, pp. 9066–9071, 2013.

[78] M. Juneau, D. Hayami, M. Gayda, S. Lacroix, and A. Nigam, "Provocative issues in heart disease prevention," *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 30, no. 12, pp. S401–S409, 2014.

[79] A. N. Vgontzas, "Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance?" *Archives of Physiology and Biochemistry*, vol. 114, no. 4, pp. 211–223, 2008.

[80] X. Tan, A. Saarinen, T. M. Mikkola et al., "Effects of exercise and diet interventions on obesity-related sleep disorders in men: study protocol for a randomized controlled trial," *Trials*, vol. 14, no. 1, article 235, 2013.

[81] G. Morris, M. Berk, P. Galecki, K. Walder, and M. Maes, "The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases," *Molecular Neurobiology*, vol. 53, no. 2, pp. 1195–1219, 2016.

[82] M. Maes, "Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms," *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 22, no. 1, pp. 75–83, 2009.

[83] G. Morris and M. Maes, "Oxidative and nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in patients with myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS)," *Current Neuropharmacology*, vol. 12, no. 2, pp. 168–185, 2014.

[84] M. Fremont, D. Coomans, S. Massart, and K. De Meirleir, "High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients," *Anaerobe*, vol. 22, pp. 50–56, 2013.

[85] Y.-M. Chen, L. Wei, Y.-S. Chiu et al., "Lactobacillus plantarum TWK10 supplementation improves exercise performance and increases muscle mass in mice," *Nutrients*, vol. 8, no. 4, p. 205, 2016.

[86] S. H. Duncan, P. Louis, and H. J. Flint, "Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product," *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 70, no. 10, pp. 5810–5817, 2004.