

**CEREBRO Y EJERCICIO FÍSICO: POSIBLE ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN Y
TRATAMIENTO EN ENFERMEDADES MENTALES Y NEURODEGENERATIVAS**

BRAIN AND PHYSICAL EXERCISE: POSSIBLE PREVENTION AND TREATMENT STRATEGY IN
MENTAL AND NEURODEGENERATIVE DISEASES



Universidad de Oviedo

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Autora: Adela Castro García

Tutor: Benjamín Fernández García

Curso: 2022-2023

RESUMEN:

El ejercicio físico uno de los pilares que promueven un estilo de vida saludable, aportando una serie de beneficios sobre la salud ampliamente conocidos. Su papel a nivel del sistema nervioso central resulta un enfoque de gran interés con respecto al estudio de posibles intervenciones en enfermedades mentales y neurodegenerativas, las cuales se presentan como uno de los grandes problemas de la sociedad actual.

El ejercicio físico disminuye la atrofia cortical asociada a la edad, a la vez que mejora los síntomas depresivos, la memoria y capacidades cognitivas de estos pacientes. Esto se sustenta por la acción de del ejercicio físico sobre diversos mecanismos, como el de la respuesta inmune, disminuyendo la inflamación sistémica, estimulando la autofagia, aumentando el volumen hipocampal, estimulando la neurogénesis e incrementando los niveles de BDNF.

Los distintos tipos de ejercicio físico presentan efectos y mecanismos específicos. En el ejercicio aeróbico se ha demostrado un incremento en los niveles de BDNF, acción a nivel de los receptores de la serotonina, de la hipometilación del ADN y cambios en la conectividad funcional amigdal- insular. Por su parte el ejercicio de fuerza se ha visto más asociado a la vía de la autofagia y a su papel antiinflamatorio, observándose también aumento de los niveles de BDNF y modulaciones en la metilación del ADN. El HIIT se sitúa como una opción efectiva que podría suponer mejoras con respecto al entrenamiento tradicional, pese a estar aun en estudio su seguridad en estos pacientes.

ABSTRACT:

Physical exercise is one of the pillars that promote a healthy lifestyle, providing a series of widely known health benefits. Its role at the central nervous system is an approach of great

interest regarding the study of possible interventions in mental and neurodegenerative diseases, which are presented as one of the great problems of today's society.

Physical exercise decreases age-associated cortical atrophy, while improving depressive symptoms, memory, and cognitive abilities in these patients. This is supported by the effect of physical exercise on various mechanisms, such as the immune response, decreasing systemic inflammation, stimulating autophagy, increasing hippocampal volume, stimulating neurogenesis and increasing BDNF levels.

The different types of physical exercise have specific effects and mechanisms. Aerobic exercise has shown an increase in BDNF levels, activity at the serotonin receptors level, DNA hypomethylation and changes in amygdalar-insular functional connectivity. On the other hand, resistance exercise has been seen to be more associated with the autophagy pathway and its anti-inflammatory role, also observing an increase in the levels of BDNF and modulations in DNA methylation. HIIT is positioned as an effective option that could entail improvements over traditional training, despite its safety in these patients still being studied.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN.....	4
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
5.1. Mecanismos del ejercicio físico para la salud.....	10
5.1.1. Mecanismo antiinflamatorio	11
5.1.2. Autofagia.....	12
5.1.3. Cambios estructurales	14
5.1.4. Neurogénesis	15
5.1.5. Factor de neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).....	16
5.2. Efectos del ejercicio de resistencia en la salud cerebral	17
5.3. Efectos del ejercicio de fuerza en la salud cerebral	20
5.4. Efectos del entrenamiento interválico de alta intensidad en la salud cerebral	22
5. CONCLUSIONES.....	25
6. BIBLIOGRAFÍA.....	26

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas son actualmente uno de los problemas de salud más prevalentes en la sociedad, concretamente, según los datos de la OMS, se estima que más de 55 millones de personas en todo el mundo padecen de demencia (siendo aproximadamente un 60% de esta enfermedad de tipo Alzheimer) (1). Así mismo, la prevalencia de enfermedad de Párkinson se ha duplicado en los últimos 25 años, habiendo más de 8,5 millones de enfermos en 2019 (2). Estos datos nos ponen un foco de mira en la enorme relevancia de estas patologías en la sociedad, conllevando una elevada carga de discapacidad y mortalidad en la población afectada.

Si además nos fijamos en las enfermedades mentales como por ejemplo la depresión, veremos que la estimación global supone unos 280 millones de personas que la padecen, y

aproximadamente un 75% de los afectados en países de menores ingresos no reciben tratamiento. (3) Estas patologías causan un gran impacto sobre la calidad de vida en el ámbito personal, familiar y social, suponiendo un importante problema de salud global.

Estas enfermedades asientan su fisiopatología en redes, arcos y circuitos cerebrales, sobre las cuales las investigaciones de salud tratan de encontrar un tratamiento específico para poder curar estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de estas personas. Dentro de las estructuras afectadas en esta serie de patologías, este trabajo se centra en dos estructuras del sistema límbico que están siendo estudiadas como clave para entender su fisiopatología, el hipocampo y amígdala.

Debido al envejecimiento poblacional, la gran demanda poblacional del sistema sanitario, su coste y la relevancia de las enfermedades mentales y neurodegenerativas, resulta fundamental la prevención de estas patologías mediante un estilo de vida saludable en la sociedad a través de una dieta saludable, ejercicio físico regular y un descanso adecuado entre otros. Este estilo de vida produce una serie de modulaciones y cambios fisiológicos a nivel cerebral que resultan un arma muy importante para preservar una buena función cognitiva y prevenir el envejecimiento cerebral.

En la presente revisión bibliográfica se pretende ahondar en el efecto del ejercicio físico como modificador de la estructura cerebral y sus funciones de cara a su uso como prevención y tratamiento en diversas enfermedades mentales y neurodegenerativas, centrándose en dos estructuras cerebrales en específico: el hipocampo y la amígdala.

El sistema límbico representa un sistema complejo de diversas estructuras cerebrales, que coordinan el funcionamiento emocional y procesos relacionados con la supervivencia de la

especie. Se encuentra compuesto principalmente por el hipocampo, la amígdala, la ínsula, córtex prefrontal y córtex cingular anterior. Este sistema es el encargado de integrar sensaciones internas y externas y llevar a cabo el procesamiento emocional, aunque sus estructuras no solamente lleven a cabo funciones relacionadas con este sistema, como es el caso del hipocampo. (4)

El hipocampo es una de las estructuras principales del sistema nervioso central, habiendo sido objeto de estudio a lo largo de la historia, se ha demostrado su implicación en la memoria espacial y explícita. Es una estructura presente tanto en humanos como en muchas especies animales, con evidencia neurobiológica y funcional que apoya que es una estructura homóloga a través de las especies, estando más conservada en humanos, primates, cerdos y roedores, resultando crítico para la memoria en ratas, humanos y primates. (5)(6)

Esta estructura recibe información de todas las áreas asociativas corticales a través de la vía perforante que se forma en la corteza entorrinal, siendo esta una proyección glutaminérgica y excitadora. Las proyecciones de otro tipo neuroquímico que llegan al hipocampo lo hacen a través de la vía fimbria-fórnix y provienen del septo, hipotálamo o núcleos de la formación reticular. (5)

Por otro lado, la amígdala es otra estructura límbica que se encuentra formada por varios núcleos englobados en tres grupos anatómicos: basolateral, centromedial y corticomedial. A su vez existe una división desde un punto de vista funcional, en el que se habla de la amígdala extendida y el gran lóbulo límbico. La amígdala extendida está compuesta por el complejo centromedial, el núcleo de lecho de la estría terminal y el hipotálamo lateral y medial, estando estas estructuras conectadas mediante la estría terminal, se relaciona con el olfato, los alimentos y las señales sexuales y endocrinas. Por su parte, el gran lóbulo límbico engloba el

complejo basolateral, corticomedial, el hipocampo, prosencéfalo basal, ínsula, circunvolución del cíngulo y las áreas tegmentales subcallosa, entorrinal y ventral. Estas estructuras anteriores se encuentran conectadas a través de la vía amigdalofugal ventral, cíngulo, fascículo uncinado, prosencéfalo medial y la estría olfatoria. (7)

La amígdala presenta numerosas conexiones con otras estructuras límbicas y corticales, siendo una estructura compleja y en continuo estudio. Interviene funciones como la memoria emocional y en el refuerzo de otros tipos de memoria en otras estructuras cerebrales. (5)

El complejo basolateral está implicado en las conductas adquisitivas de evitación y condicionamiento al miedo, visto que al lesionarse esta estructura se ven alteradas estas respuestas, mientras que, el núcleo central recibe la información del complejo basolateral y la proyecta al hipotálamo y otras áreas del tronco encefálico que median los signos autonómicos y conductuales del miedo. (8)

La actividad del hipotálamo se ve modulada por la amígdala mediante dos vías eferentes: la vía amigdalofugal dorsal y la ventral, ambas convergen a nivel de tabique e hipotálamo. La estría terminal constituye la vía dorsal, siguiendo al ventrículo lateral hacia el foramen de Monro ipsilateral mientras que la vía ventral pasa ventralmente al núcleo lentiforme, comisura anterior y cápsula interna para así alcanzar la zona septal. (7)

La amígdala está siendo objeto de estudio para su posible relación con diferentes entidades patológicas y posible diana para tratamientos, estando actualmente en estudio el complejo basolateral, observándose que, mediante la estimulación cerebral profunda se están consiguiendo resultados positivos en el abordaje del estrés postraumático refractario y autismo. Además, esta estructura, junto a la porción superolateral vía prosencefálica medial

y el cíngulo está siendo estudiada para el tratamiento del síndrome depresivo mayor refractario. La estimulación cerebral profunda también ha demostrado su eficacia en el núcleo de lecho de la estría terminal, disminuyendo los niveles de ansiedad en el trastorno obsesivo-compulsivo y en la anorexia recurrente, mientras que la activación accidental de la estría terminal determinó un trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos estado de ánimo incongruentes. Con esto se puede sopesar que la activación de las conexiones del cuerpo amigdalino del gran lóbulo límbico podría aumentar el control del estado de ánimo y disminuir la intensidad de las respuestas aversivas a recuerdos traumáticos. (7)

Respecto a estas dos estructuras, se ha demostrado que en procesos de depresión mayor existen reducciones volumétricas en el hipocampo, córtex cíngulo anterior, córtex prefrontal, estriado y amígdala, además del compromiso de la integridad de la sustancia blanca, por lo que se ha planteado la utilidad del ejercicio físico como tratamiento en esta patología. (9)

A lo largo de esta revisión bibliográfica se pretende valorar el impacto que un régimen constante de ejercicio físico puede tener en algunas de las enfermedades mentales y neurodegenerativas más prevalentes. Ahondando en los mecanismos que podrían explicar los efectos del ejercicio físico sobre el sistema nervioso central, específicamente a nivel de hipocampo y amígdala, y su utilidad como posible prevención y tratamiento de estas enfermedades.

También se explorará las diferencias de resultados entre los distintos tipos de ejercicio físico, valorando el tratamiento con rutinas de ejercicio aeróbico (de resistencia), de fuerza, y del entrenamiento por intervalos de alta intensidad.

2. OBJETIVOS

En este trabajo se aborda la utilidad de emplear el ejercicio físico como pieza clave de un estilo de vida más saludable como elemento de prevención ante las enfermedades mentales y neurodegenerativas, además de un tratamiento factible para mejorar la calidad de vida de los enfermos.

Se explicarán los principales mecanismos del ejercicio físico sobre la salud y sus efectos sobre el organismo, centrándose más específicamente a nivel cerebral, para explorar su eficacia como prevención y tratamiento de estas enfermedades.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática narrativa de documentos científicos basada en la búsqueda de bibliografía a través de las bases de datos “PubMed”, “Medline” y “ScienceDirect”. Para la selección de materiales he incluido aquellos que procedían de revistas científicas, ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que fuesen relevantes para el tema de este trabajo.

Como criterio de búsqueda he incluido las palabras clave “physical exercise” y “brain” como marco general del tema, posteriormente se añadieron diferentes filtros como “resistance training”, “endurance training”, “HIIT”, “neurodegenerative”, “mental illness”, “limbic system” para acotar la búsqueda. He incluido aquella bibliografía que tras leer el título y resumen presentaban mayor relevancia para esta revisión bibliográfica.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Mecanismos del ejercicio físico para la salud

Están claramente demostrados los beneficios que un entrenamiento físico rutinario ofrece al individuo, por lo que no es de extrañar que se esté estudiando la posible aplicación de estos como terapia a valorar en diversas patologías. (10)

Actualmente el ejercicio físico está siendo objeto de estudio, como se puede ver reflejado en un metaanálisis que expone los beneficios de este entrenamiento en una serie de enfermedades mentales y neurodegenerativas, entre las cuales se encuentran la enfermedad de Alzheimer, de Huntington, trastorno de Parkinson, esclerosis múltiple, esquizofrenia y depresión unipolar. En estas patologías se demostró que el ejercicio físico mejoraba la calidad de vida, síntomas depresivos, atención, memoria de trabajo y velocidad psicomotora. (11)

Además, el incremento del riesgo de desarrollar demencia con la inactividad física respalda la viabilidad de las intervenciones de actividad física y ejercicio como estrategia para paliar los efectos negativos en la función cognitiva del envejecimiento y enfermedad, planteándose como una buena opción no farmacológica y, además, económica. De esta forma debemos recomendar incorporar actividad física diaria y ejercicio en el estilo de vida de adultos mayores tanto con deterioro cognitivo como sin él. (12)

Estos beneficios del ejercicio físico sobre la salud se pueden explicar por una serie de diversos mecanismos fisiológicos y moleculares en diversos sistemas y tejidos.

A nivel muscular se puede observar una ganancia de masa muscular y/o fuerza además de mejorar su función. A nivel cardiaco mejora la aptitud cardiorrespiratoria y disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, mediante la acción sobre mecanismos de

vasodilatación, angiogénesis y linfangiogénesis. También actúa sobre el tejido adiposo, reduciendo el tamaño de los adipocitos y de su contenido lipídico, su actividad mitocondrial y la secreción de adipoquinas, aumentando la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. En el sistema inmune aumenta la inmunovigilancia e inmunocompetencia. (13)

Estos efectos influyen también a nivel cerebral, en el cual se observa una mejoría a nivel cognitivo, en la memoria y aprendizaje y en la salud mental. Actuando principalmente sobre la defensa antioxidante, los factores neurotróficos, la neurogénesis y la homeostasis proteica. (13)

En resumen, todos estos cambios mejoran la supervivencia y aumentan el periodo de vida sana en la población.

5.1.1. Mecanismo antiinflamatorio

El ejercicio físico ha demostrado ser un regulador de la respuesta inflamatoria en el organismo, optimizando las respuestas neuroendocrinas y fisiológicas frente a factores estresantes psicosociales y físicos, actuando como amortiguador contra el estrés y frente a enfermedades relacionadas con el estrés o crónicas, promoviendo de este modo, un estado antiinflamatorio. (11)

A largo plazo, el ejercicio físico beneficia al sistema inmune aumentando la inmunovigilancia e inmunocompetencia. De forma aguda, moviliza las células del sistema inmune a tejidos periféricos para llevar a cabo la inmunovigilancia. De forma regular, aumenta la capacidad antiinflamatoria, observándose, por ejemplo, tras 12 semanas de ejercicio aeróbico de intensidad moderada combinado con entrenamiento de fuerza, una disminución en los niveles de CD14+ y CD16+. (13)

También puede prevenir la degradación del sistema inmune asociada a la edad si se ejercita de forma continuada a lo largo de los años, reduciendo los marcadores inflamatorios como los niveles de leucocitos, neutrófilos, IL-6, IL-10, antagonista del receptor de IL-1 y receptor del factor soluble de necrosis tumoral. Además, este entrenamiento mantenido durante años está también asociado con una respuesta adaptativa inmune más específica, viéndose en atletas con entrenamiento físico a lo largo de su vida un porcentaje menor de células T senescentes comparándose con la población general. (13)

El efecto antiinflamatorio del ejercicio físico se ha visto respaldado al observarse una disminución de los niveles de IL-6 en adultos con depresión, asociándose este mecanismo como una explicación posible al efecto antidepresivo del entrenamiento físico, al relacionarse los síntomas depresivos de forma directa con los niveles de IL-6. (14)

A nivel de la amígdala, se ha visto que el estrés induce una activación en esta estructura, activando de la vía hipotálamo-hipofisaria-adrenal y el sistema nervioso simpático, lo que conlleva un aumento de los niveles de glucocorticoides y la aceleración en la salida de células inflamatorias de la médula ósea. Como se ha observado que el ejercicio físico disminuye los niveles de glucocorticoides y disminuye la reactividad del sistema nervioso simpático, se ha estudiado si pudiera tener relación con su actuación a nivel amigdalár. De esta forma se ha demostrado que el ejercicio físico disminuye la actividad metabólica en la amígdala, pudiendo relacionarse con su mecanismo antiinflamatorio. (15)

5.1.2. Autofagia

El proceso de la autofagia es un complejo mecanismo mediante el cual se mantiene el ciclo de recambio de las proteínas y orgánulos celulares, manteniendo la homeostasis y función celular. Durante el envejecimiento natural, los distintos orgánulos y proteínas se van

dañando, viéndose alterada su normal función y acumulándose en diversos tejidos. La disminución del proceso de la autofagia contribuye a la disminución de la función celular y está asociado a mayor muerte celular al no tener elementos normalmente funcionantes. La edad reduce la capacidad de autofagia del organismo, al igual que una disminución de este mecanismo está asociado a un envejecimiento precoz, por lo que la autofagia resulta un mecanismo clave para la supervivencia celular y su buen funcionamiento. (16)

El ejercicio físico es un inductor del nivel basal de la autofagia y promueve la supervivencia celular mediante la activación principalmente de la vía de la proteínquinasa adenosina monofosfato. También parece estar implicado en la regulación de la autofagia en estados de enfermedad. Parece estimular también este mecanismo a nivel cerebral, resultando clave la autofagia a este nivel para que se lleve a cabo la neurogénesis inducida por el ejercicio físico. (13)

Otra vía que parece explicar los efectos del ejercicio físico sobre la autofagia sería la dependiente de mTORC1. Este es uno de los dos complejos de multiproteínas TOR, que se encuentra conservado en todas las células eucariotas conocidas. mTORC1 es un mediador de la síntesis proteica y crecimiento celular y su inhibición ha demostrado estar claramente vinculada con un aumento de la esperanza de vida, además de promover un envejecimiento más saludable. (17)

Además, mTORC1 es un inhibidor conocido de la autofagia, por lo que está siendo estudiada la opción de que el aumento de la autofagia debida a la inhibición de esta vía sea la responsable de sus efectos sobre el envejecimiento. La vía mTORC1 resulta un camino interesante y factible que podría explicar el mecanismo de la autofagia inducida por el

ejercicio físico, al poder observarse una modulación de esta vía por el ejercicio físico, especialmente el ejercicio de fuerza. (17)

5.1.3. Cambios estructurales

No solo la funcionalidad del cerebro se ve afectada, sino que clínicamente se ha demostrado la alteración estructural mediante el ejercicio físico, observándose un mayor tamaño del hipocampo y lóbulo temporal en adultos que presentan una mejor forma física, de la misma manera una mayor actividad física se ha asociado con un menor deterioro prefrontal y temporal durante el lapso de 9 años. (18)

El ejercicio físico actúa de manera importante sobre el hipocampo, aumentando el flujo y perfusión sanguínea en este, además de aumentar su tamaño. Existe una clara asociación de la pérdida de volumen hipocampal con los problemas cognitivos y de memoria, viéndose disminuido alrededor de un 1-2% cada año su volumen en adultos con demencia, por lo que las intervenciones mediante programas de entrenamiento físico resultan una terapia efectiva para prevenir y tratar este deterioro cognitivo. (18)

El ejercicio físico también actúa disminuyendo la reducción de la densidad del tejido cortical temporal, frontal y parietal asociado a la edad, relacionándose con la mejora de la aptitud cardiovascular. En animales también se ha observado hallazgos parecidos, en ratas que realizaron ejercicio voluntario a largo plazo en la rueda, la densidad de la columna cortical se vio alterada, a la vez que su arborización y morfología. En este estudio se demostró también que la carrera a largo plazo voluntaria aumentó la densidad de las espinas dendríticas en el hipocampo, las neuronas granulares del giro dentado, neuronas piramidales CA1 y de la capa III de la corteza entorrinal de ratas adultas. (11)

Otro estudio sugiere que los sujetos con hábitos de ejercicio tienen un mayor volumen de sustancia gris cortical y subcortical en el hipocampo izquierdo y núcleo bilateral accumbens que los sujetos que carecen de hábitos de ejercicio, siendo relevante ya que el núcleo accumbens izquierdo y la amígdala derecha parecen predecir el futuro deterioro cognitivo. (19)

5.1.4. Neurogénesis

A nivel neuronal el ejercicio físico ha resultado ser un importante inductor de la neurogénesis hipocampal, actuando así sobre una diana clave para la preservación del aprendizaje y funciones cognitivas relacionadas con la memoria. Pese a la concepción previa sobre la ausencia de neurogénesis tras el nacimiento, actualmente se ha demostrado la presencia de neurogénesis en regiones específicas del cerebro adulto, la zona subgranular y el giro dentado del hipocampo. (20)

Este proceso de neurogénesis en el hipocampo está regulado tanto por mecanismos intrínsecos como extrínsecos. Como inhibidores de la neurogénesis se encuentran el envejecimiento, estrés, y trastornos neurodegenerativos entre otros. Aunque no se sabe exactamente el mecanismo exacto, la carrera voluntaria resulta ser uno de los inductores más eficaces de la neurogénesis. (20)

Lo que sí se sabe hasta el momento es que el ejercicio físico conduce a la liberación de diversos factores periféricos entre los que se encuentran las hepatoquinas del hígado, las mioquinas del músculo y las adipoquinas del tejido adiposo. Se ha demostrado que estos factores en sangre regulan funciones y comportamientos cerebrales, siendo de entre todos, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) el que presenta un aumento más importante en el cerebro durante la carrera voluntaria. (20)

Se ha comprobado que uno de los estímulos más fuertes para promover este fenómeno es el ejercicio físico, especialmente la carrera voluntaria, aportando beneficios en las funciones cognitivas. Este ejercicio estimula la salida de las células madre neurales de la etapa de reposo, además de su proliferación y la de sus progenitores. También promueve la supervivencia de las células recién nacidas, el desarrollo neurológico de la neurona inmadura y la integración de las neuronas en el circuito del hipocampo, sin poder determinarse claramente los mecanismos que producen estos cambios. (20)

5.1.5. Factor de neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El BDNF es una proteína que se puede encontrar en distintas zonas cerebrales como serían el hipocampo, córtex cerebral, hipotálamo y cerebelo, además de en el sistema nervioso periférico. Este factor neurotrófico está involucrado en el desarrollo, plasticidad, diferenciación y supervivencia de las neuronas, por lo que un aumento del mismo mediante el ejercicio podría contribuir en la mejora de la neuroplasticidad y facilitar la respuesta motora. (16) Niveles bajos de BDNF se han visto relacionados con problemas en la consolidación de la memoria, almacenaje y memoria a largo plazo. (21)

El BDNF parece ser una de las vías claves mediante la cual actúa el ejercicio físico, viéndose un aumento precoz de los niveles de BDNF tras el primer entrenamiento, esta elevación resulta mayor a medida que se establece un programa de ejercicio mantenido en el tiempo. (21)

El ejercicio físico aumenta específicamente los niveles de BDNF a nivel de hipocampo, actuando como mediador en la proliferación celular en el giro dentado del hipocampo. Los niveles de este factor se pueden medir en suero, donde se ha apreciado en diversos estudios

unos niveles más elevados de BDNF en asociación con una mejor memoria y mayor volumen de hipocampo. (18)

5.2. Efectos del ejercicio de resistencia en la salud cerebral

El entrenamiento de resistencia o entrenamiento aeróbico engloba una serie de ejercicios que se realizan durante un largo periodo de tiempo a una baja o moderada carga de trabajo, con efectos beneficiosos en varios sistemas, como el cardiovascular y el respiratorio, además de controlar los niveles de glucosa en sangre y aumentar el volumen plasmático. El entrenamiento de resistencia englobaría actividades físicas como nadar, correr o andar en bicicleta. (22)

Los efectos de este tipo de ejercicio físico sobre nuestro organismo han sido comprobados por diversos estudios, los cuales demuestran que el ejercicio físico aeróbico aumenta significativamente el volumen del hipocampo comparado con las intervenciones que no incluyen esta rutina de ejercicio. Además, se ha podido ver que posiblemente disminuya de forma significativa la atrofia del lóbulo temporal, a la vez que retrasa la pérdida de volumen del córtex cingular anterior, incrementa las conexiones funcionales del hipocampo y mejora la señal de activación del giro cingular y córtex anterior cingular. (23)

Esto resulta relevante si tenemos en cuenta que el principal determinante de la pérdida de memoria es la disminución del tamaño hipocampal y que la depresión en personas de avanzada edad aumenta esta atrofia, ya que se puede deducir que este tipo de entrenamiento podría ser de gran utilidad en personas con un deterioro cognitivo leve, evidenciándose ganancias cognitivas en adultos sanos y mejoría en los enfermos, correlacionándose con el aumento de tamaño del hipocampo causado por un entrenamiento aeróbico de intensidad moderada. (24)

Respecto a la intensidad recomendada a la que realizar el ejercicio aeróbico, la evidencia respalda efectos diferenciales, como se puede apreciar en los estudios que analizaron las regiones principalmente involucradas en las emociones, la amígdala y el llamado cerebro “emocional” (circunvolución parahipocampal, la circunvolución supramarginal izquierda, la circunvolución temporal superior izquierda, el polo temporal superior derecho y el área precentral izquierda) a través de su estudio mediante resonancia magnética funcional. De este modo se vieron aumentadas las conexiones funcionales entre la amígdala y la ínsula anterior derecha tras el ejercicio de alta intensidad, en contraste con una disminución tras el de baja intensidad, observándose también una asociación entre el ejercicio físico y cambios de humor positivos. (25)

Estos cambios dependen de la intensidad del entrenamiento físico, pudiendo plantearse intensidades de ejercicio específicas para conseguir una regulación diferencial del procesamiento emocional. Profundizar en esta modulación resulta interesante ya que existen cambios tanto estructurales como funcionales en la conectividad funcional amigdalario-insular en diversos trastornos psiquiátricos (trastornos de ansiedad como estrés posttraumático, fobia y pánico, depresión, esquizofrenia y autismo), pudiendo ser una posible diana para su tratamiento. (25)

A nivel vascular, se ha demostrado que el entrenamiento de resistencia produjo una respuesta adaptativa a nivel de la función cerebrovascular, disminuyendo el índice de pulsatilidad intracraneal y aumentando el índice de resistencia cerebrovascular media, mientras mantiene la perfusión global. En comparación, estos parámetros no se encontraron alterados por el entrenamiento de fuerza. (26)

Estos cambios fisiológicos, estructurales y funcionales, se podrían ver explicados por una serie de mecanismos que parecen estar más vinculados a este tipo de ejercicio físico específicamente.

De esta forma, destaca el efecto del ejercicio físico de resistencia sobre los niveles de BDNF en las poblaciones neurológicas, observándose que su nivel se encuentra aumentado en sangre periférica durante el ejercicio físico aeróbico en pacientes con esclerosis múltiple, depresión mayor y trastornos de pánico, sumado a una mayor expresión de ARNm de BDNF en el hipocampo de ratas tras el entrenamiento y un aumento de la liberación de este factor a nivel cerebral en reposo. (23)

Esto guarda relación con diversas enfermedades mentales como la enfermedad de Alzheimer, trastorno de pánico y depresión mayor, en las cuales los niveles proteína y ARNm de BDNF se encuentran disminuidos, mientras que, si estos pacientes son tratados con antidepresivos, tanto los niveles séricos de BDNF como la expresión de su ARNm en el hipocampo aumentan. (27)

También se ha visto que el ejercicio físico favorece la hipometilación del ADN en el hipocampo, viéndose implicados los sitios de unión de Tet1 en la transcripción de la regulación. Mientras que este proceso se observa independientemente del modelo de ejercicio empleado, en el caso del entrenamiento de resistencia y fuerza se pueden activar vías genéticas distintas asociadas con la neuroplasticidad en el primer caso y las vías de respuesta del interferón en el segundo. En todos los casos, la activación de estas vías resulta interesantes como ayuda para aumentar la resiliencia durante el envejecimiento y así disminuir las consecuencias negativas que se asocian al proceso. (28)

Cabría añadir el papel que ejerce el ejercicio aeróbico como antidepresivo, al actuar sobre los neurotransmisores, aumentando los niveles del receptor de serotonina (5HT) y norepinefrina, además de disminuir los niveles de cortisol. (29)

Por último, su actuación como reforzador de la conectividad funcional en reposo amigdalario-insular parece estar mediada por la vía de los opioides endógenos, lo cual se encuentra respaldado por un aumento de su liberación a nivel local provocada por la realización de ejercicio físico observada mediante tomografía por emisión de positrones. (25)

5.3. Efectos del ejercicio de fuerza en la salud cerebral

El ejercicio de fuerza consiste en entrenar el músculo contra una resistencia, ganando fuerza muscular, volumen y resistencia. Este tipo de entrenamiento retrasa la degeneración muscular, promueve un mejor metabolismo y reduce las caídas y fracturas asociadas a la edad. Como arma para la prevención y tratamiento en enfermedades neurodegenerativas y mentales ha sido menos estudiado que el entrenamiento aeróbico, sin embargo, parece ser una opción efectiva en este campo. (29)

De esta forma, se ha comprobado que con 6 meses de entrenamiento de fuerza de alta intensidad se puede observar una mejoría cognitiva en personas con deterioro cognitivo leve, además de mostrar un efecto protector frente a la degeneración a nivel de los subcampos del hipocampo vulnerables a la enfermedad de Alzheimer hasta 12 meses tras el final de la intervención. En vista a estos resultados, se recomienda la consideración de programas de entrenamiento de fuerza como parte integral de los programas de prevención basados en el estilo de vida de las personas mayores. (30)

Los beneficios del ejercicio físico de fuerza se pueden explicar mediante unos mecanismos más específicos de este tipo de entrenamiento.

Uno de los mecanismos a destacar sería su papel antiinflamatorio, al igual que su actuación sobre los niveles de BDNF. Su papel en estas dos respuestas se puede observar de forma aguda tras la primera sesión de entrenamiento de fuerza, aumentando los niveles de BDNF y actuando sobre las citocinas IL-10, IL-6 y TNF- α de forma temporal, mejorando así el estado inflamatorio, aunque el nivel de BDNF disminuye rápidamente tras 60 minutos. (22)

Este mecanismo antiinflamatorio ha demostrado su beneficio en enfermos de Parkinson, apreciándose una disminución de la inflamación sistémica y una mejoría de la función cognitiva tras la implementación de una rutina de entrenamiento de fuerza, comparado con solo la suplementación con levodopa. (22)

Dentro de su papel antiinflamatorio, se ha postulado que el ejercicio de fuerza es capaz de disminuir la neuroinflamación inducida por el lipopolisacárido (LPS) en la circunvolución dentada. Se ha observado que las endotoxinas como LPS parecen ser suficientes para inducir déficits en la memoria de reconocimiento. Esto parece deberse a la activación de la microglía y astrocitos mediada por LPS, lo que libera citocinas como TNF- α e IL-1b, además de inducir estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, acumulación de b-amiloide, ovillos neurofibrilares y muerte neuronal. Por todo ello, la actuación del entrenamiento de fuerza a nivel de esta neuroinflamación podría situarlo como un abordaje prometedor para paliar el déficit cognitivo leve. (31)

Este efecto antiinflamatorio ha sido comprobado también tras observarse una disminución de los niveles de TNF- α e IL-1 en la circunvolución dentada mediado por el ejercicio de fuerza, previamente se habría inducido una neuroinflamación de larga duración por LPS. (31)

Otro mecanismo importante mediante el cual se explican los efectos de este entrenamiento en el organismo es su papel en la autofagia. El entrenamiento de fuerza ha demostrado promover la autofagia en el músculo esquelético, además, en ratas y ratones se han visto cambios autofágicos en áreas encefálicas específicas como el córtex y cerebelo. Por lo tanto, se plantea que existe una reorganización funcional de los circuitos motores debido al entrenamiento de fuerza, que podría englobar a procesos de remodelamiento sináptico y neuronal a través de cambios dinámicos en los sistemas cortico-estriados y cortico-cerebelosos, en los cuales la autofagia parece resultar un factor clave. (32)

De este modo, la autofagia parece contribuir en la neurogénesis del hipocampo en adultos, inducida por el entrenamiento de fuerza en las células progenitoras en el giro dentado. (32)

Otro mecanismo sobre el que actúa el ejercicio físico de fuerza es a nivel epigenético y de transcriptoma del hipocampo, que parece ser uno de los mecanismos mediante los que se produce la respuesta adaptativa hipocampal al ejercicio físico. Se ha visto una reducción de varias DNA metiltransferasas tras analizar el hipocampo de ratones sometidos a entrenamiento de resistencia, lo que indica que este disminuye la metilación del ADN a este nivel. Este cambio se ha visto en varios tipos de entrenamiento, pero específicamente en el de fuerza. Por ello estas adaptaciones podrían conllevar un menor deterioro cognitivo asociado a la edad. (28)

5.4. Efectos del entrenamiento interválico de alta intensidad en la salud cerebral

El entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) se caracteriza por encontrarse por encima del umbral de lactato o ventilatorio y la posible acumulación de lactato a lo largo de las sesiones de ejercicio. Está compuesto de intervalos repetitivos de ejercicio de alta intensidad durante un corto periodo de tiempo (desde 6 segundos hasta 4 minutos),

alternándose con descansos de entre 10 segundos a 5 minutos. Este tipo de entrenamiento, aunque menos estudiado, parece situarse como un abordaje más práctico y efectivo que el entrenamiento tradicional de intensidad moderada. (33)(34)(35)

Según reciente literatura, el empleo de HIIT en intervenciones parece ser igual de factible que el entrenamiento continuo de intensidad moderada, apreciándose tanto mejoras en la aptitud cardiorrespiratoria como en el estado de ánimo. Además, se ha demostrado aumento de los niveles de BDNF y mejoría en la función cognitiva en intervenciones de 8 semanas. (33)(36)

En personas con trastornos mentales severos podría ser un abordaje interesante debido a la alta adhesión a la rutina de entrenamiento que muestran estos pacientes al HIIT, sugiriendo que el realizar pequeños intervalos de alta intensidad puede resultar más atractivo para estas personas que el ejercicio físico de forma continuada, ya que parecían encontrar alivio en los intervalos de descanso. Esto contrasta con la visión preconcebida de que el HIIT resultaría demasiado aversivo para este tipo de personas comparado con el entrenamiento continuo tradicional, pudiendo ser estudiada su aplicación con mayor profundidad dados las frecuentes barreras que presentan los pacientes con enfermedades mentales severas para llevar a cabo rutinas de entrenamiento físico. (33)

También se ha observado una mejoría en la función cardiorrespiratoria y síntomas motores en personas con enfermedad de Parkinson. En ratones con enfermedad de Alzheimer y envejecimiento normal, parece desarrollar un efecto neuroprotector notable, con mejoría del nivel cognitivo y función cerebral y un restablecimiento del equilibrio de la dinámica mitocondrial. De esta forma, resultaría interesante implementar este tipo de ejercicio físico

en la etapa preclínica de la enfermedad de Alzheimer, ya que los cambios patológicos preceden a las manifestaciones conductuales. (37)(38)

La evidencia sostiene que HIIT produce efectos beneficiosos tanto en la función del hipocampo, en la memoria espacial, como en la plasticidad neuronal, siendo comparables estos resultados con los obtenidos con un entrenamiento de resistencia de intensidad moderada.(39)

Especialmente, este tipo de entrenamiento parece ser superior que el entrenamiento moderado tradicional en la mejoría de la función cardíaca en varias patologías (35), sin embargo, un problema que plantea este tipo de entrenamiento es su seguridad en pacientes con problemas cardiovasculares, en los cuales ha de estudiarse la viabilidad del HIIT de forma que no agrave su patología. (34)

Se ha visto que en otro tipo de pacientes como los que han sufrido un ictus, si se someten previamente a un entrenamiento de intensidad progresivamente creciente y se monitoriza electrocardiográficamente para comprobar su seguridad, someterse a entrenamientos tipo HIIT los primeros meses tras el ictus promueve la neuroplasticidad, reduce la depresión y mejora la rehabilitación funcional. Mientras que si este se realiza en el periodo agudo tras la lesión isquémica (primeras 24h) tendría efectos negativos en la recuperación de estos pacientes, a la vez que si se espera más de 24 meses no se aprecia mejoría sobre las funciones cognitivas. Por lo que se está estudiando los beneficios de este entrenamiento en la fase subaguda del periodo tras un ictus, donde parece tener una ventana plausible como terapia. (34)

Dentro de los mecanismos que justifican los efectos de este tipo de entrenamiento, hay que destacar el papel antioxidante que ejerce el entrenamiento HIIT en el hipocampo. Esta

modulación parece ser ejercida mediante el aumento de los niveles de BDNF, que conllevarían a una menor lipoperoxidación y a la disminución de los marcadores inflamatorios, además de potenciar las defensas antioxidantes, tanto enzimáticas como no enzimáticas. De este modo existe una conexión entre la expresión de BDNF y la regulación redox, aumentando la defensa enzimática antioxidante y disminuyendo el daño oxidativo.(40)

5. CONCLUSIONES

El ejercicio físico ha demostrado mejorar la función cognitiva, memoria y velocidad de procesamiento, a la vez que disminuye los síntomas de las enfermedades mentales y neurodegenerativas. Estos efectos se sustentan por una serie de mecanismos mediante los cuales actúa, conociéndose principalmente su papel antiinflamatorio, en la autofagia, en los niveles de BDNF, en la remodelación de distintas estructuras cerebrales y en la neurogénesis.

El ejercicio físico de resistencia o aeróbico produce cambios funcionales cerebrovasculares, disminuye la atrofia cortical en zonas específicas, aumenta el volumen hipocampal, mejora el nivel cognitivo y la memoria. Los mecanismos que respaldan estos efectos serían principalmente el aumento de los niveles BDNF y la hipometilación del ADN a nivel del hipocampo. También actúa sobre los receptores de serotonina y potencia la conectividad funcional amigdalárica-insular.

Por otra parte, el ejercicio de fuerza mejora el nivel cognitivo y protege a las zonas del hipocampo susceptibles a la enfermedad de Alzheimer. Los mecanismos que sustentan estos efectos serían a nivel del BDNF, de la modulación de la respuesta inmune y la neuroinflamación, además de tener una función clave sobre la autofagia y la metilación del ADN.

Finalmente, HIIT se plantea como abordaje eficaz frente a entrenamientos más tradicionales, aportando efectos beneficiosos comparables al entrenamiento de moderada intensidad a nivel metabólico y cardiovascular. Su seguridad en la aplicación en personas con riesgo cardiovascular está aún por estudiar más detalladamente.

Por todo esto, el ejercicio físico como rutina base de una vida saludable es una intervención económica y eficaz como elemento de prevención y tratamiento de las principales enfermedades neurodegenerativas y mentales de la sociedad actual.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad de Parkinson. 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>
3. Organización Mundial de la Salud. Depresión. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. Roxo MR, Franceschini PR, Zubarán C, Kleber FD, Sander JW. The limbic system conception and its historical evolution. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:2428-41. doi: 10.1100/2011/157150.
5. Almaguer-Melián W, Bergado-Rosado JA. Interacciones entre el hipocampo y la amígdala en proceso de plasticidad sináptica. Una clave para entender las relaciones entre motivación y memoria [Interactions between the hippocampus and the amygdala in synaptic plasticity processes. A key to understanding the relations between motivation and memory]. *Rev Neurol*. 2002 Sep 16-30;35(6):586-93. Spanish.
6. Siancas A, Ernesto E. Hippocampal function in memory processing and its deterioration in aging. *Revista Mexicana de Neurociencia*. Revisión. 2015 Jul-Aug; 16(4):21-30

7. Weiss A, Di Carlo DT, Di Russo P, Weiss F, Castagna M, Cosottini M, Perrini P. Microsurgical anatomy of the amygdaloid body and its connections. *Brain Struct Funct.* 2021 Apr;226(3):861-874. doi: 10.1007/s00429-020-02214-3.
8. Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. *Physiol Rev.* 2003 Jul;83(3):803-34. doi: 10.1152/physrev.00002.2003.
9. Gujral S, Aizenstein H, Reynolds CF 3rd, Butters MA, Erickson KI. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017 Nov;49:2-10. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2017.04.012.
10. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Dec;25 Suppl 3:1-72. doi: 10.1111/sms.12581.
11. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee SD, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 16;21(16):5895. doi: 10.3390/ijms21165895.
12. Yamasaki T. Preventive Strategies for Cognitive Decline and Dementia: Benefits of Aerobic Physical Activity, Especially Open-Skill Exercise. *Brain Sci.* 2023 Mar 21;13(3):521. doi: 10.3390/brainsci13030521.
13. Qiu Y, Fernández-García B, Lehmann HI, Li G, Kroemer G, López-Otín C, Xiao J. Exercise sustains the hallmarks of health. *J Sport Health Sci.* 2023 Jan;12(1):8-35. doi: 10.1016/j.jshs.2022.10.003.
14. Lavebratt C, Herring MP, Liu JJ, Wei YB, Bossoli D, Hallgren M, Forsell Y. Interleukin-6 and depressive symptom severity in response to physical exercise. *Psychiatry Res.* 2017 Jun;252:270-276. doi: 10.1016/j.psychres.2017.03.012.
15. Pahk K, Joung C, Kwon HW, Kim S. Chronic physical exercise alleviates stress-associated amygdala metabolic activity in obese women: A prospective serial 18F-FDG PET/CT study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 5;13:1046838. doi: 10.3389/fendo.2022.1046838.
16. Andreotti DZ, Silva JDN, Matumoto AM, Orellana AM, de Mello PS, Kawamoto EM. Effects of Physical Exercise on Autophagy and Apoptosis in Aged Brain: Human and Animal Studies. *Front Nutr.* 2020 Jul 28;7:94. doi: 10.3389/fnut.2020.00094.

17. Escobar KA, Cole NH, Mermier CM, VanDusseldorp TA. Autophagy and aging: Maintaining the proteome through exercise and caloric restriction. *Aging Cell*. 2019 Feb;18(1):e12876. doi: 10.1111/accel.12876.
18. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kim JS, Heo S, Alves H, White SM, Wojcicki TR, Mailey E, Vieira VJ, Martin SA, Pence BD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 15;108(7):3017-22. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
19. Yamamoto M, Wada-Isoe K, Yamashita F, Nakashita S, Kishi M, Tanaka K, Yamawaki M, Nakashima K. Association between exercise habits and subcortical gray matter volumes in healthy elderly people: A population-based study in Japan. *eNeurologicalSci*. 2017 Mar 6;7:1-6. doi: 10.1016/j.ensci.2017.03.002.
20. Gao Y, Syed M, Zhao X. Mechanisms underlying the effect of voluntary running on adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus*. 2023 Apr;33(4):373-390. doi: 10.1002/hipo.23520.
21. Szuhany KL, Otto MW. Assessing BDNF as a mediator of the effects of exercise on depression. *J Psychiatr Res*. 2020 Apr;123:114-118. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.02.003.
22. Małczyńska-Sims P, Chalimoniuk M, Sułek A. The Effect of Endurance Training on Brain-Derived Neurotrophic Factor and Inflammatory Markers in Healthy People and Parkinson's Disease. A Narrative Review. *Front Physiol*. 2020 Nov 19;11:578981. doi: 10.3389/fphys.2020.578981.
23. Mackay CP, Kuys SS, Brauer SG. The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neural Plast*. 2017;2017:4716197. doi: 10.1155/2017/4716197.
24. Makizako H, Tsutsumimoto K, Doi T, Hotta R, Nakakubo S, Liu-Ambrose T, Shimada H. Effects of exercise and horticultural intervention on the brain and mental health in older adults with depressive symptoms and memory problems: study protocol for a randomized controlled trial [UMIN000018547]. *Trials*. 2015 Nov 4;16:499. doi: 10.1186/s13063-015-1032-3.
25. Schmitt A, Upadhyay N, Martin JA, Rojas Vega S, Strüder HK, Boecker H. Affective Modulation after High-Intensity Exercise Is Associated with Prolonged Amygdalar-Insular Functional Connectivity Increase. *Neural Plast*. 2020 Mar 25;2020:7905387. doi: 10.1155/2020/7905387.

26. Thomas HJ, Marsh CE, Naylor LH, Ainslie PN, Smith KJ, Carter HH, Green DJ. Resistance, but not endurance exercise training, induces changes in cerebrovascular function in healthy young subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 Nov 1;321(5):H881-H892. doi: 10.1152/ajpheart.00230.2021.
27. Seifert T, Brassard P, Wissenberg M, Rasmussen P, Nordby P, Stallknecht B, Adser H, Jakobsen AH, Pilegaard H, Nielsen HB, Secher NH. Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Feb;298(2):R372-7. doi: 10.1152/ajpregu.00525.2009.
28. Urdinguio RG, Tejedor JR, Fernández-Sanjurjo M, Pérez RF, Peñarroya A, Ferrero C, Codina-Martínez H, Díez-Planelles C, Pinto-Hernández P, Castilla-Silgado J, Coto-Vilcapoma A, Díez-Robles S, Blanco-Agudín N, Tomás-Zapico C, Iglesias-Gutiérrez E, Fernández-García B, Fernandez AF, Fraga MF. Physical exercise shapes the mouse brain epigenome. *Mol Metab*. 2021 Dec;54:101398. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101398.
29. Zhao JL, Jiang WT, Wang X, Cai ZD, Liu ZH, Liu GR. Exercise, brain plasticity, and depression. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Sep;26(9):885-895. doi: 10.1111/cns.13385.
30. Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W, Brodaty H, Jain N, Wilson GC, Meiklejohn J, Singh N, Baune BT, Baker M, Foroughi N, Wang Y, Kochan N, Ashton K, Brown M, Li Z, Mavros Y, Sachdev PS, Valenzuela MJ. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI. *Neuroimage Clin*. 2020;25:102182. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102182.
31. Kelty TJ, Mao X, Kerr NR, Childs TE, Ruegsegger GN, Booth FW. Resistance-exercise training attenuates LPS-induced astrocyte remodeling and neuroinflammatory cytokine expression in female Wistar rats. *J Appl Physiol* (1985). 2022 Feb 1;132(2):317-326. doi: 10.1152/jappphysiol.00571.2021.
32. Codina-Martínez H, Fernández-García B, Díez-Planelles C, Fernández ÁF, Higarza SG, Fernández-Sanjurjo M, Díez-Robles S, Iglesias-Gutiérrez E, Tomás-Zapico C. Autophagy is required for performance adaptive response to resistance training and exercise-induced adult neurogenesis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Feb;30(2):238-253. doi: 10.1111/sms.13586.
33. Korman N, Armour M, Chapman J, Rosenbaum S, Kisely S, Suetani S, Firth J, Siskind D. High Intensity Interval training (HIIT) for people with severe mental illness: A systematic review & meta-analysis of intervention studies- considering diverse approaches for mental and physical recovery. *Psychiatry Res*. 2020 Feb;284:112601. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112601.

34. Hugues N, Pellegrino C, Rivera C, Berton E, Pin-Barre C, Laurin J. Is High-Intensity Interval Training Suitable to Promote Neuroplasticity and Cognitive Functions after Stroke? *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 16;22(6):3003. doi: 10.3390/ijms22063003.
35. Lucas SJ, Cotter JD, Brassard P, Bailey DM. High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Jun;35(6):902-11. doi: 10.1038/jcbfm.2015.49.
36. de Lima NS, De Sousa RAL, Amorim FT, Gripp F, Diniz E Magalhães CO, Henrique Pinto S, Peixoto MFD, Monteiro-Junior RS, Bourbeau K, Cassilhas RC. Moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training improve cognition, and BDNF levels of middle-aged overweight men. *Metab Brain Dis.* 2022 Feb;37(2):463-471. doi: 10.1007/s11011-021-00859-5.
37. Harpham C, Gunn H, Marsden J, Connolly L. The feasibility, safety, physiological and clinical effects of high-intensity interval training for people with Parkinson's: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2023 Mar;35(3):497-523. doi: 10.1007/s40520-022-02330-6.
38. Liu Q, Fu X, Han R, Liu X, Zhao X, Wei J. Neuroprotective Effect of HIIT against GFAP Hypertrophy through Mitochondrial Dynamics in APP/PS1 Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 2;2022:1764589. doi: 10.1155/2022/1764589.
39. Okamoto M, Mizuuchi D, Omura K, Lee M, Oharazawa A, Yook JS, Inoue K, Soya H. High-intensity Intermittent Training Enhances Spatial Memory and Hippocampal Neurogenesis Associated with BDNF Signaling in Rats. *Cereb Cortex.* 2021 Jul 29;31(9):4386-4397. doi: 10.1093/cercor/bhab093.
40. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, Mendonça VA, Lacerda AC, Massensini AR, Poortmans JR, Meeusen R, Leite HR. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Behav.* 2018 Feb 1;184:6-11. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.10.027.