

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA TIJUANA
DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD



**El entrenamiento interválico de alta intensidad a corto plazo incrementa la concentración
sistémica del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en mujeres sanas**

TESIS
COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTA
Iván Rentería

PRESIDENTE
Dra. María Evarista Arellano García

Dr. Alberto Jiménez Maldonado
Sinodal

Dra. Patricia Radilla Chávez
Sinodal

Dra. Juana Claudia Leyva Aguilera
Sinodal

Dr. David Sergio Salas Vargas
Sinodal

Dedicatoria

A mi esposa Gabriela por su gran apoyo, por estar en cada momento y por ser el motor que me impulsa a cumplir mis metas.

A mi madre quien fue la primera en educarme y enseñarme cual es el camino en la vida, por todos sus sacrificios que realizó para que yo pudiera tener lo necesario en la vida.

A mis hijos, que sin ellos, nada de esto sería posible.

Agradecimientos

A la Dra. María Evarista Arellano García, por ser la persona que desde los inicios del doctorado me exigió ser un mejor estudiante e investigador. Por brindarme sus conocimientos y compartir sus experiencias.

Al Dr. Alberto Jiménez Maldonado, por todo el apoyo brindado, por estar en cada momento que le solicitaba y resolver todas mis dudas. Gracias por todo su conocimiento.

A los directivos de las facultades que formaron parte de este proyecto, por todas las facilidades y apoyo brindado.

Muy en especial al grupo de colaboradores del proyecto de tesis, gracias a su ayuda y entrega el protocolo de ejercicio fue un éxito.

APORTACIONES

Los resultados y una revisión teórica del presente proyecto de tesis fueron publicados en revistas científicas con indización en el Journal Citation Reports (JCR) y en el Scimago Journal & Country Rank (SJR), a continuación se referencia los productos académicos generados:

1. Jiménez-Maldonado A, Rentería I, García-Suárez PC, Moncada-Jiménez J and Freire-Royes LF (2018). The Impact of High-Intensity Interval Training on Brain Derived Neurotrophic Factor in Brain: A Mini-Review. *Front. Neurosci.* 12:839. doi: 10.3389/fnins.2018.00839 FI JCR: 3.648 FI SJR: 1.67 Q1 Neuroscience (miscellaneous).
2. Iván Rentería, Patricia C. García-Suárez, David O. Martínez-Corona, José Moncada-Jiménez, Eric P. Plaisance & Alberto Jiménez-Maldonado (2019) Short-term high-Intensity interval training increases systemic brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in healthy women, *European Journal of Sport Science*, DOI: 10.1080/17461391.2019.1650120 FI JCR: 2.376 FI SJR: 1.17 Q1 Medicine (miscellaneous).

RESUMEN

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) aumenta la viabilidad neuronal y la función cognitiva, el metabolismo lipídico periférico y la reparación del músculo esquelético. El principal objetivo del estudio fue el determinar el efecto de un programa de entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT) a corto plazo en el nivel de concentración sérica de BDNF en mujeres jóvenes aparentemente sanas. Métodos: Diecisiete mujeres (edad: 22 ± 1 años); índice de masa corporal (IMC: 24.2 ± 2.2 kg/m²), porcentaje de grasa corporal (% grasa: 25.8 ± 4.7) participaron en el estudio. Las participantes fueron aleatoriamente asignadas a un grupo control (n = 8) o grupo HIIT (n = 9). Todas las participantes realizaron una prueba gradual de esfuerzo máximo (PGEM) en un cicloergómetro con resistencia electromagnética para determinar su potencia aerobia máxima (PAM, Watts). El protocolo de HIIT fue realizado tres veces por semana durante cuatro semanas. Cada sesión de HIIT consistió en realizar tres a cinco intervalos de alta intensidad durante 30 segundos al 80% de la PAM, seguido de cuatro minutos de recuperación activa al 40% de la PAM. Cuarenta y ocho horas posteriores a la última sesión de ejercicio, ambos grupos realizaron una PGEM post-entrenamiento. Muestras de sangre en condición de no ayuno fueron colectadas antes e inmediatamente al finalizar cada PGEM. Un ANOVA factorial mixto (2 grupos x 4 mediciones, y 2 grupos x 2 mediciones) fue utilizado para valorar las concentraciones de BDNF, el rendimiento físico y las variables antropométricas. Resultados: Posterior al protocolo HIIT, las concentraciones séricas de BDNF en el grupo HIIT (21.9 ± 1.3 ng/mL) incrementaron al ser comparadas contra el grupo control (19.2 ± 2.8 ng/mL) (~12%, $P < 0.05$). En contraste, las concentraciones sistémicas de BDNF se redujeron posterior a la PGEM ($P < 0.05$). Similarmente, la PAM y el % grasa no se modificaron por el efecto del HIIT. Doce sesiones de HIIT incrementaron los niveles de concentración sérica de BDNF en mujeres jóvenes aparentemente saludables a pesar de no presentarse mejoras en el rendimiento físico y la composición corporal.

Palabras Clave: Entrenamiento interválico de alta intensidad, mujeres, BDNF, porcentaje de grasa corporal.

ABSTRACT

Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) increases neuronal viability and cognitive function, peripheral lipid metabolism and skeletal muscle repair. The primary purpose of this study was to determine the effect of short-term high intensity interval training (HIIT) on serum BDNF concentrations in healthy young women. Methods: Seventeen women (age: 22 ± 1 years); body mass index (BMI: 24.2 ± 2.2 kg/m²), body fat percentage (% fat: 25.8 ± 4.7) participated in the study. Participants were randomly assigned to a control (n = 8) or HIIT group (n = 9). All participants performed a graded exercise test (GXT) on an electronically braked cycle ergometer to determine maximal aerobic power (MAP, Watts). HIIT was performed three days per week for four weeks. Each HIIT session consisted of three to five cycling bouts of 30 s each at 80% MAP, followed by four-minutes of recovery at 40% MAP. Forty-eight hours after the last bout of exercise, both groups performed a follow-up GXT. Non-fasting blood samples were collected before and immediately after each GXT. Mixed factorial (2 groups x 4 measures, and 2 groups x 2 measures) ANOVA was used to assess BDNF concentrations, performance and anthropometric variables. Results: Serum BDNF concentrations in the HIIT group (21.9 ± 1.3 ng/mL) increased compared to control (19.2 ± 2.8 ng/mL) (~12%, $P < 0.05$) following HIIT. In contrast, circulating BDNF concentrations were reduced following the GXT ($P < 0.05$). The MAP and % Fat did not change with HIIT. Conclusions: Twelve sessions of HIIT increases circulating BDNF concentrations in healthy young women despite no change in physical performance or % fat.

Keywords: High intensity interval training, women, BDNF, body fat percentage.

ÍNDICE

APORTACIONES	iii
RESUMEN	iv
ABSTRACT	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT): una herramienta eficiente para mejorar el rendimiento físico, el metabolismo y el funcionamiento del cerebro	3
1.2 Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): una proteína a nivel cerebral que es sensible al ejercicio físico	5
1.2.1 Función en el cerebro y periferia.....	5
1.2.2 Mecanismos moleculares inducidos por el ejercicio físico asociados a un incremento del BDNF en el cerebro.....	6
1.3 Los efectos del HIIT en el BDNF	10
1.3.1 Modelos Animales.....	10
1.3.2 Modelos Humanos.....	11
1.6 OBJETIVO	19
II. METODOLOGÍA	20
2.1 Participantes.....	20
2.3 Mediciones antropométricas.....	21
2.4 Prueba Gradual de Esfuerzo Máximo (PGEM).	21
2.5 Protocolo HIIT	23
2.6 Análisis Bioquímicos	24
2.7 Procedimientos Post-HIIT.....	25
2.8 Análisis Estadístico	25
III. RESULTADOS	26
3.1 Características de las Participantes	26
3.2 Análisis Bioquímicos	29
IV. DISCUSIÓN.....	24
V. CONCLUSIÓN.....	27

5.1 PERSPECTIVAS.....	27
<i>REFERENCIAS</i>	30

I. INTRODUCCIÓN

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es un miembro de la familia de neurotrofinas asociadas a los factores de crecimiento (Nofuji et al., 2008). En el cerebro, el BDNF es principalmente expresado en la región del Hipocampo (Kato & Semba, Takeuchi, Semba, & Kato, 1997) y juega un rol esencial en la función y viabilidad neuronal (Funakoshi et al., 1993; Mowla et al., 2001). Estudios en roedores han demostrado que el BDNF facilita la codificación neuronal y el mantenimiento de circuitos asociados con procesos de aprendizaje y memoria (Hall, Thomas, & Everitt, 2000; Patrick Kesslak, So, Choi, Cotman, & Gomez-Pinilla, 1998). En la periferia, el BDNF regula la función pancreática y hepática (Tsuchida et al., 2001) y participa en el metabolismo de glucosa y lípidos (Hanyu et al., 2003). Además, el BDNF desempeña un papel importante en los mecanismos de reparación en procesos de daño muscular (Yu, Chang, Xiao, Li, & Zhao, 2017). Por otra parte, diferentes modalidades de ejercicio físico han sido utilizadas para estudiar su efecto sobre la cinética del BDNF, incluyendo el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT) (Saucedo Marquez, Vanaudenaerde, Troosters, & Wenderoth, 2015). Esta modalidad de entrenamiento consiste típicamente en realizar intervalos de ejercicio de alta intensidad entre el 80-95% del consumo máximo de oxígeno (VO₂max) o al 85-95% de la frecuencia cardiaca pico (FC_{pico}) del sujeto (Karlsen, Aamot, Haykowsky, & Rognmo, 2017). Estos intervalos intensivos de ejercicio son alternados con periodos de recuperación activa a una menor intensidad de ejercicio (60-70% of FC_{pico}) (Karlsen et al., 2017). El HIIT puede ser implementado utilizando equipamiento ergométrico como las bandas, bicicletas u otro tipo de aparatos al

realizar ejercicios de carrera, ciclismo y natación por mencionar algunos. No obstante, la mayoría de la población percibe el HIIT como una modalidad de ejercicio sumamente extenuante al ser comparada contra métodos continuos de ejercicio a intensidad moderada (Araújo Naves et al., 2018). Recientemente, el HIIT ha ganado popularidad como un método eficiente de ejercicio para producir cambios al nivel cardio-metabólico en diferentes tipos de poblaciones (Vella, Taylor, & Drummer, 2017). Se ha reportado incrementos en la producción y secreción de BDNF desde el cerebro hasta la periferia por efecto de diferentes modalidades de ejercicio en humanos (Antunes, Rossi, Teixeira, & Lira, 2019; Rasmussen et al., 2009; Seifert et al., 2010). Sin embargo, reportes sobre el efecto de una sola sesión de ejercicio de HIIT en concentraciones séricas de BDNF han sido controversiales (Cabral-Santos et al., 2016; Saucedo Marquez et al., 2015). Por ejemplo, una sola sesión de HIIT incrementó significativamente las concentraciones séricas de BDNF en varones (Cabral-Santos et al., 2016; Saucedo Marquez et al., 2015); no obstante, otros estudios han demostrado que una sola sesión de HIIT no modificó los niveles circulantes de BDNF (Domínguez-sánchez, Bustos-cruz, & Velascoorjuela, 2018). Además, otros autores reportaron una menor concentración de BDNF después de una modalidad HIIT a largo plazo (Hebisz, Hebisz, Murawska-Ciałowicz, & Zatoń, 2019). Los efectos del HIIT a corto plazo en los niveles circulantes de BDNF en mujeres sigue siendo en gran medida una incógnita. De hecho, se ha informado que el género influye en la señalización y la función del BDNF (Chan et al., 2017). Murawska-Ciałowicz, Wojna, y Zuwała-Jagiello (2015), mostraron que con 24 sesiones de HIIT (entrenamiento CrossFit) que se realizaron durante 12 semanas, se incrementaron las concentraciones séricas de BDNF en hombres y mujeres físicamente activos ($p < 0.05$). Estos resultados fueron acompañados por un aumento en el VO_{2max} y

una reducción en la grasa corporal relativa. Adicionalmente, Forti et al. (2015), informaron que un programa de entrenamiento contra resistencia aumentó los niveles circulantes de BDNF en participantes masculinos pero no en participantes femeninos. Por otra parte, se ha reportado que un programa de HIIT a corto plazo (4 semanas) ha impactado positivamente sobre variables metabólicas en mujeres (Mirghani & Yousefi, 2015; Talanian, Galloway, Heigenhauser, Bonen, & Spriet, 2006), pero hasta nuestro conocimiento nadie ha explorado los efectos del HIIT en las concentraciones circulantes de BDNF.

1.1 Entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT): una herramienta eficiente para mejorar el rendimiento físico, el metabolismo y el funcionamiento del cerebro

Como se ha señalado previamente, el HIIT se refiere al ejercicio caracterizado por intervalos relativamente cortos de actividad física vigorosa, intercalados por periodos de descanso o de recuperación activa a una baja intensidad (Gibala and Jones, 2013; Gillen and Gibala, 2013; Weston et al., 2014). Informes científicos antecedentes han indicado que el HIIT se percibe como una modalidad de ejercicio que provoca un mayor agotamiento en comparación con el entrenamiento continuo de intensidad moderada (ECIM) (Saaniyoki et al., 2015, 2018). No obstante, el HIIT se considera un método de entrenamiento más agradable que el ECIM (Heisz et al., 2016); de acuerdo con lo previamente señalado, el HIIT ha sido propuesto como una excelente estrategia destinada a aumentar la adhesión a los programas de ejercicio en distintos tipos de población (Heisz et al., 2016). En esta sección, se describirá brevemente el impacto del HIIT en la fisiología humana (rendimiento físico, metabolismo y función cerebral). En el deporte de alto nivel de competencia, informes científicos indican que el

HIIT fue popularizado por el corredor de distancia Emil Zatopek alrededor del año 1950 [consultar revisión histórica de Billat (2001) sobre el análisis del HIIT en el deporte de alto nivel de competencia]; de hecho, varios entrenadores reportaron que el HIIT jugó un papel clave en la exitosa carrera deportiva de Zatopek. Del mismo modo, evidencia científica reciente indica que el HIIT mejora el rendimiento físico (por ejemplo, velocidad, agilidad) en atletas de alto rendimiento deportivo que practican deportes de conjunto como el fútbol y el baloncesto (Iaia et al., 2015; Sanchez-Sanchez et al., 2018). En cuanto a disfunciones metabólicas asociadas al control de la glucosa y lípidos inducidos por el estilo de vida sedentario y las dietas hipercalóricas, diversos estudios mostraron que el HIIT es un estímulo eficiente para mejorar la regulación del metabolismo de los lípidos y la glucosa. Concretamente, Talanian et al. (2007), informaron que siete sesiones de HIIT aumentaron la oxidación de lípidos en el músculo esquelético de mujeres recreativamente activas. Del mismo modo, otros datos demostraron que las intervenciones de HIIT mejoran la sensibilidad a la insulina, el control de la glucosa y la aptitud cardiorrespiratoria en mujeres sedentarias (Connolly et al., 2016, 2017). Además de la investigación en mujeres, otros autores informaron que el HIIT aumenta la capacidad oxidativa muscular en hombres recreativamente activos (Burgomaster et al., 2005, 2006; Gibala et al., 2006). La respuesta del sistema nervioso central (SNC) al HIIT se ha comunicado en estudios donde se evalúa marcadores a nivel de la médula espinal (Astorino and Thum, 2018) y cerebro (Coetsee and Terblanche, 2017; SantosConcejero et al., 2017; Robinson et al., 2018). Por ejemplo, un programa de HIIT en adultos mayores con duración de 16 semanas provocó una mayor utilización de oxígeno y como resultado una mayor oxigenación a nivel cerebral respecto a la contraparte de sujetos que realizaron un protocolo de ECIM (Coetsee y Terblanche, 2017);

de igual forma, resultados similares fueron reportados en adultos jóvenes (Robinson et al., 2018). En estos estudios, la respuesta de la producción de BDNF pareció ser regulada por la intensidad del ejercicio. Sin embargo, los mecanismos moleculares que explican estas adaptaciones cerebrales al HIIT aún no se han aclarado de manera concreta.

1.2 Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF): una proteína a nivel cerebral que es sensible al ejercicio físico

1.2.1 Función en el cerebro y periferia

El BDNF es un miembro proteico de la familia de las neurotrofinas, y se encuentra en el sistema nervioso central y órganos periféricos como el músculo esquelético (Funakoshi et al., 1993; Conner et al., 1997; Matthews et al., 2009). En el SNC, las neuronas son la principal fuente de BDNF (Mowla et al., 2001), y la evidencia científica sugiere que el BDNF desempeña un papel clave en los procesos de memorización y aprendizaje (Erickson et al., 2011). Además, la evidencia molecular reportada indica que esta neurotrofina a través de la actividad de un receptor de tirosina quinasa b (TrkB) aumenta la potenciación a largo plazo, neurogénesis, crecimiento axonal, y sinaptogénesis (Tyler and Pozzo-Miller, 2001; Vaynman et al., 2003, 2004; Fernandes et al., 2017).

Adicionalmente del efecto local del BDNF en el cerebro, algunos autores sugieren que el cerebro es la principal fuente de BDNF circulante en reposo y durante el ejercicio (Rasmussen et al., 2009; Seifert et al., 2010). En la periferia, estudios realizados en tejidos

humanos y de roedores han revelado que el BDNF regula otras vías fisiológicas como el metabolismo de la glucosa (Hanyu et al., 2003; Jiménez-Maldonado et al., 2014), y la oxidación de lípidos (Matthews et al., 2009).

1.2.2 Mecanismos moleculares inducidos por el ejercicio físico asociados a un incremento del BDNF en el cerebro

Varios estímulos pueden aumentar la expresión y la función de BDNF. En roedores, la exposición al ácido caínico aumentó los niveles de BDNF (proteína) del hipocampo (Rudge et al., 1998), como resultado de una mejora en la señalización glutamatérgica. Otros experimentos sugieren que la hipoxia intermitente aumenta los niveles de BDNF en las neuronas de la corteza motora primaria (Satriotomo et al., 2016). Además de estos hallazgos, es ampliamente conocido que el ejercicio físico (EF) es un estímulo eficaz para aumentar la síntesis de BDNF en el cerebro (Oliff et al., 1998; Vaynman et al., 2003, 2004; Erickson et al., 2011), y la periferia (Dinoff et al., 2016, 2017). En cuanto al impacto del EF sobre el aumento de BDNF en el cerebro, se han propuesto diferentes mecanismos moleculares para explicar cómo la práctica de EF (principalmente ECIM) mejora la síntesis de BDNF en las neuronas. El grupo de Gomez-Pinilla sugiere que el EF aumenta los niveles intracelulares de Ca^{2+} en las células neuronales (Fernandes et al., 2017). Este ion activa la CaMKII indirectamente; y una vez activa, esta quinasa aumenta la vía MAP-K para fosforilar la proteína de unión a la CRE y activar la transcripción CREB, y en consecuencia la transcripción de *Bdnf* (Vaynman et al., 2004; Fernandes et al., 2017; Figura 1A). Otro modelo sugiere que el EF induce la síntesis de BDNF en el cerebro mediante la mejora de la actividad de las especies reactivas de oxígeno (ROS) (Radak et al., 2016). Basado en la propuesta de Radak, el EF aumenta la actividad mitocondrial en las neuronas; y es conocido que una mayor

actividad mitocondrial produce una excesiva concentración de ERO. Así, las ROS mejoran la actividad de la proteína de unión CRE, para activar la transcripción CREB y Bdnf (Radak et al., 2016; Figura 1B). Además, el modelo de Radak indica que el ejercicio aumenta el Ca^{2+} en las neuronas; este ion a través de las enzimas calpaina y xantina oxidasa induce una mayor producción de ROS en el cerebro (Takuma et al., 1999; Kahlert et al., 2005). Aparte del mecanismo anterior, se ha sugerido que las moléculas sistémicas como el lactato sintetizado durante la realización de EF a una elevada intensidad (>80% de FCpico) pueden activar la producción de BDNF (Bergersen, 2015). Sin embargo, este mecanismo molecular de la producción de BDNF todavía se juzga mal. Evidencia experimental ha demostrado que una mayor presencia de lactato incrementa la actividad del receptor NMDA; además, las altas concentraciones de lactato se asocian al aumento de los niveles neuronales de Ca^{2+} (Yang J. et al., 2014) y una mayor transcripción de Bdnf (Yang J.L. et al., 2014). Es probable que el lactato sintetizado durante la realización de EF llegue a las neuronas y aumente la actividad del receptor NMDA para acrecentar la concentración de Ca^{2+} en las neuronas, y el ion Ca^{2+} activa la quinasa CaMKII, y en consecuencia, la quinasa se fosforila activando la vía de señalización MAPK/ERK para mejorar la transcripción de Bdnf (Figura 1C).

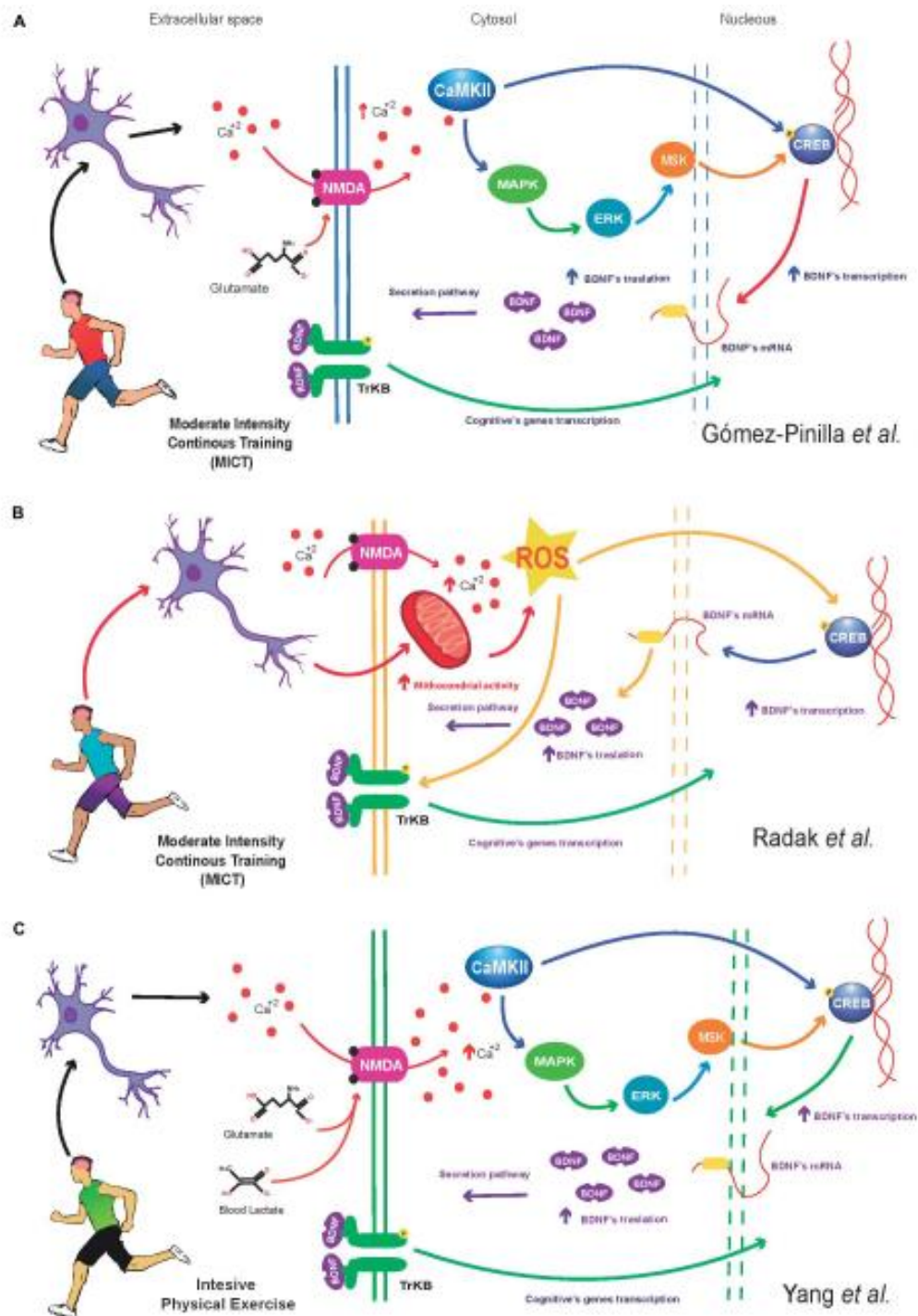


Figura 1 Comparativo de los procesos moleculares extracelulares e intracelulares asociados al entrenamiento continuo moderado e intenso

En la figura 1 se esquematiza que el entrenamiento continuo de intensidad moderada (ECIM) aumenta los niveles de calcio intracelular (Ca^{2+}) en las neuronas a través del receptor NMDA. El Ca^{2+} intracelular aumenta la actividad de la quinasa dependiente de calmodulina II (CaMKII), desencadenando la activación de la señalización en cascada MAPK/ERK/MSK, lo que resulta en el aumento de la expresión y fosforilación de la proteína de unión a elementos de respuesta del campo (CREB).

Finalmente, el CREB mejora la transcripción de Bdnf. Este mecanismo molecular descrito anteriormente resulta en una proteína BDNF más desarrollada, la neurotrofina es liberada por la neurona para inducir la transcripción de genes cognitivos. El presente esquema está basado en los estudios realizados por el grupo de Gomez-Pinilla (Fernandes et al., 2017). (B) El ECIM mejora la actividad mitocondrial en las neuronas. Una mayor actividad mitocondrial aumenta las especies reactivas de oxígeno (ROS) de los complejos I y III. El cambio en los niveles de ROS modifica y regula una amplia gama del proceso de señalización, incluida la vía de señalización CREB-BDNF. Una vez activado, el BDNF regula un mecanismo de retroalimentación positiva para inducir la transcripción de genes cognitivos.

Además, el ejercicio aeróbico aumenta la concentración de calcio en las neuronas; este ion a través de las enzimas calpaina y xantina oxidasa aumenta la producción de ROS que por lo tanto aumenta la activación de la CREB y la expresión Bdnf. (C) El ejercicio realizado a alta intensidad (>80% FC_{max}) activa varias vías metabólicas en el músculo (incluyendo la glucólisis), esta condición genera una mayor concentración de lactato sanguíneo sistémico que llega al cerebro, este metabolito puede ser oxidado por astrocitos o neuronas para

producir glucosa (Dienel and Hertz, 2001). Además, la evidencia experimental indica que el lactato aumenta la actividad del NMDA y los niveles intracelulares de Ca^{2+} en las neuronas. De hecho, es posible que el lactato en las neuronas mejore la actividad de la CaMKII y la señalización MAPK/ERK/MSK para inducir la activación del CREB y la expresión Bdnf. Finalmente, el BDNF activa un bucle positivo para inducir la expresión de genes cognitivos (Yang J. et al., 2014).

1.3 Los efectos del HIIT en el BDNF

1.3.1 Modelos Animales

Como se describió anteriormente, el HIIT se caracteriza por ejercicios de alta intensidad y un bajo volumen de entrenamiento. En cuanto a la intensidad del ejercicio, la evidencia en roedores sanos ha demostrado que la síntesis de BDNF cerebral fue mayor en animales que realizaban un entrenamiento de alta intensidad en comparación con aquellos animales que realizan un entrenamiento de baja intensidad y un control de roedores sedentarios (de Almeida et al., 2013).

Sin embargo, los autores utilizaron un protocolo de entrenamiento continuo; el tiempo de entrenamiento fue similar en ambos modelos (entrenamiento de baja y alta intensidad, 30 minutos/sesión), lo que significa que las características del HIIT no estaban examinadas. Existe evidencia sobre los efectos a largo plazo del HIIT en la síntesis de BDNF en roedores (Afzalpour et al., 2015; So et al., 2017; Freitas et al., 2018). Treinta sesiones HIIT

aumentaron significativamente los niveles de BDNF (proteína) en el cerebro en comparación con el protocolo de entrenamiento continuo y un grupo control (Afzalpour et al., 2015). Los autores discutieron que el HIIT aumentó la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y la concentración de factor de necrosis tumoral alfa (TNF) en el cerebro; y estas moléculas podrían activar la síntesis BDNF (Wang et al., 2006; Bałkowiec-Iskra et al., 2011) o el CREB (Pugazhenthii et al., 2003), que es un factor de transcripción que regula positivamente la síntesis de BDNF.

Sin embargo, aunque el estudio anterior encontró un efecto positivo del HIIT sobre el BDNF, los autores no informaron de una región anatómica específica sensible a las elevaciones en la neurotrofina después del HIIT. En consecuencia, otros autores evaluaron con más detalle el impacto del HIIT sobre el BDNF en el hipocampo cerebral (Freitas et al., 2018). En el estudio de Freitas et al. (2018), 36 sesiones de HIIT elevaron los niveles de BDNF en la región del hipocampo de ratas sanas. Sin embargo, el mecanismo molecular responsable de aumentar la síntesis de BDNF no se elucidó del todo en el estudio. De acuerdo con sus resultados, los autores sugirieron que 36 sesiones HIIT aumentaron los niveles de BDNF y atenuaron el daño oxidativo del hipocampo (Freitas et al., 2018).

1.3.2 Modelos Humanos

Se han publicados informes sobre el efecto de una sola sesión de HIIT en el BDNF (Saucedo Marquez et al., 2015; Cabral-Santos et al., 2016; Slusher et al., 2018). Por ejemplo, una sola sesión de HIIT a intensidades supramáximas ($>100\%$ FCmax) incrementó los niveles séricos

de BDNF (Slusher et al., 2018), lo que sugiere que los aumentos en la secreción sérica de BDNF pudo estar relacionado con activación plaquetaria de producción de BDNF que no necesariamente está relacionada con la secreción cerebral de BDNF (Slusher et al., 2018). Saucedo Marquez et al. (2015), reportaron que el HIIT era un estímulo más potente para elevar el BDNF sistémico (suero) en comparación con el ECIM. La modalidad de ejercicio empleada en su estudio (ciclo-ergometro) no indujo daño muscular (Saucedo Marquez et al., 2015).

Por lo tanto, (Saucedo Marquez et al., 2015) proponen que los niveles más altos de BDNF no fueron causados por una activación plaquetaria para aumentar la secreción de BDNF (Saucedo Marquez et al., 2015), sugiriendo que el EF en sí es un estímulo suficiente que conduce a niveles más altos de BDNF circulante. Es por esto que los niveles más altos de BDNF sérico después de un HIIT resultaron en una mayor síntesis de BDNF en el cerebro.

Los autores discutieron que una sola sesión de HIIT indujo niveles más altos de H_2O_2 y $TNF-\alpha$. Estas moléculas activan la señalización del coactivador del proliferador peroxisoma (PGC1) para mejorar la síntesis de BDNF en las neuronas (Saucedo Marquez et al., 2015). Del mismo modo, una sola sesión de HIIT aumentó significativamente los niveles periféricos de BDNF plasmático inmediatamente después del ejercicio (Cabral-Santos et al., 2016). Sin embargo, Cabral-Santos et al. (2016) encontraron que después de 60 minutos posteriores a finalizada la sesión de HIIT, las concentraciones de BDNF regresaron a los niveles basales (Cabral-Santos et al., 2016).

En referencia a que si los niveles plasmáticos de BDNF reflejan la secreción de BDNF del cerebro (Lommatzsch et al., 2005); los datos de Cabral-Santos revelan que el HIIT tiene un impacto sobre el BDNF producido en el cerebro. Los autores sugirieron que la hipoxia cerebral inducida por el HIIT era el principal factor que explicaba sus resultados (Cabral-Santos et al., 2016).

Por último, también se han informado los efectos a largo plazo del HIIT sobre los niveles sistémicos (séricos) de BDNF (MurawskaCialowicz et al., 2015). En el estudio, los participantes realizaron ejercicios de entrenamiento funcional de alta intensidad durante 3 meses, y el protocolo fue eficaz para aumentar las concentraciones séricas de BDNF. Sin embargo, la fuente de producción del BDNF no fue aclarada.

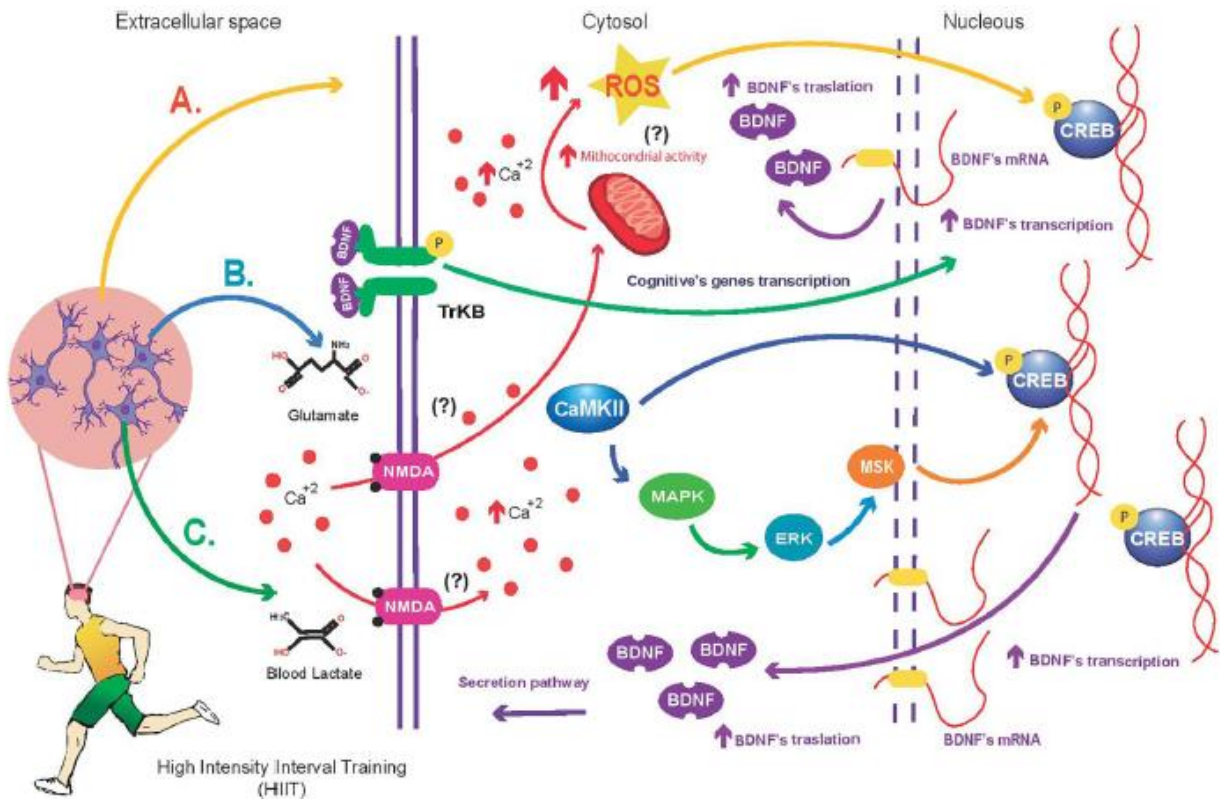


Figura 2 Mecanismo propuesto sobre el impacto de Entrenamiento de Intervalos de Alta Intensidad (HIIT) en la síntesis de BDNF en el cerebro. (A) El HIIT aumenta la actividad mitocondrial (no reportada) y la concentración de ERO en neuronas (Afzalpour et al., 2015) en comparación con el ECIM. Las ERO inducen una mayor transcripción y señalización Creb-Bdnf que el ECIM (no reportado). (B) El HIIT causa una mayor concentración de Ca^{2+} en neuronas respecto al ECIM (no reportado); esta condición mejora la actividad de la CaMKII y la señalización MAPK/ERK/MSK para activar la transcripción Creb-Bdnf y la plasticidad neuronal. Además, el calcio intracelular puede aumentar la generación de ERO en las neuronas. Una vez sintetizadas, las ERO pueden activar la transcripción Creb-Bdnf. Actualmente, no hay evidencia experimental que indique que el HIIT activa más este mecanismo que su contraparte el ECIM. (C) El HIIT eleva la concentración de lactato sanguíneo sistémico, y por lo tanto mejora la actividad del receptor NMDA para aumentar la concentración intracelular de Ca^{2+} en las neuronas (no reportado). El ion incrementa la actividad de la CaMKII y la señalización MAPK/ERK/MSK para inducir la transcripción Creb-Bdnf y la plasticidad neuronal (no reportado).

1.4 JUSTIFICACIÓN

El ejercicio físico (EF) se considera una subcategoría del dominio de actividad física (Caspersen et al., 1985; Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008). A diferencia de la actividad física, el EF se caracteriza por ser planificado, estructurado y repetitivo, con el objetivo inherente de mejorar uno o más componentes de la aptitud física, el rendimiento físico o la salud (Caspersen et al., 1985; Physical Activity Guidelines Advisory Committee, 2008).

La prescripción del EF generalmente se reporta como modo de ejercicio, intensidad, frecuencia y duración de la actividad. A lo largo de los años se han desarrollado varias modalidades de entrenamiento con el objetivo de mejorar la aptitud cardiorrespiratoria, la función musculo esquelético y la actividad bioenergética. Entre ellos, el ejercicio aeróbico y el ejercicio contra resistencia (es decir, ejercicio de fuerza) son las modalidades de entrenamiento de ejercicio más comunes (Kang and Ratamess, 2014).

El ejercicio aeróbico (AE) también se conoce como entrenamiento continuo de intensidad moderada (ECIM), y generalmente se realiza durante largos períodos de tiempo (por ejemplo, de intensidad moderada durante 30 minutos, realizando actividades como caminar, andar en bicicleta, trotar y nadar) (Garber et al., 2011). Aunque los beneficios del ECIM en los parámetros relacionados con la salud en los seres humanos están bien estudiados (Aldred et al., 1995; Poehlman et al., 2000; Mador et al., 2004; Frøsig et al., 2007; Camargo et al., 2008;

Bell et al., 2010; Fisher et al., 2015; Daabis et al., 2017); actualmente, la población mundial considera que la falta de tiempo es la principal barrera para practicarlo regularmente (Weston et al., 2014; Fisher et al., 2015).

Científicos y profesionales del ejercicio se han centrado en estudiar el impacto de los protocolos de ejercicio de corta duración en la fisiología integrativa humana con el objetivo de optimizar el uso del tiempo (Gibala et al., 2006); por ejemplo, el entrenamiento interválico de alta intensidad (HIIT).

El HIIT se refiere al protocolo de ejercicio caracterizado por intervalos relativamente cortos de actividad vigorosa, intercalados con periodos de reposo o ejercicio de recuperación activa realizado a una baja intensidad. En general, el HIIT se realiza en una sesión de entrenamiento que dura 30 minutos o menos, incluyendo las etapas de calentamiento y enfriamiento (Gibala and Jones, 2013; Gillen and Gibala, 2013; Weston et al., 2014).

Los intervalos de alta intensidad deben realizarse casi al máximo esfuerzo, alcanzando intensidades entre el 80 y el 100% de frecuencia cardíaca máxima (FCmax) (Gibala et al., 2014; Saanijoki et al., 2018). El esfuerzo de alta intensidad no se realiza por más de 60 segundos (Gillen y Gibala, 2013), y los períodos de recuperación (ejercicio de baja intensidad o descanso) pueden ser de una duración de hasta 4 minutos (Burgomaster et al., 2005, 2006;

Gibala and McGee, 2008). Además de los protocolos de ejercicio realizados por Gibala, otros han reportado diferentes duraciones de intervalos de ejercicio de alta y baja intensidad (Saucedo Marquez et al., 2015; Lira et al., 2017; Stöggl and Björklund, 2017); sin embargo, la sesión de entrenamiento se ha mantenido dentro de una duración $\leq$ a los 30 minutos.

Además, el HIIT se puede realizar en ejercicios cíclicos como (Saucedo Marquez et al., 2015), la carrera (Lira et al., 2017), natación (Courtright et al., 2016), y entrenamiento funcional (Machado et al., 2017; Schleppenbach et al., 2017). Se han reportado varias adaptaciones fisiológicas al HIIT para mejorar el rendimiento físico en humanos (Burgomaster et al., 2005, 2006; Gibala et al., 2006; Talanian et al., 2007; Connolly et al., 2017). Los efectos del HIIT en la función cerebral también se han divulgado; sin embargo, la evidencia disponible es escasa (Afzalpour et al., 2015; Lucas et al., 2015; Coetsee and Terblanche, 2017; Santos-Concejero et al., 2017; So et al., 2017; Freitas et al., 2018; Robinson et al., 2018). De hecho, la evidencia actual reporta un impacto positivo del HIIT en el cerebro, específicamente en la expresión y función de la neurotrofina, por lo que su investigación adquiere relevancia.

1.5 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es una proteína principalmente sintetizada en las neuronas. Evidencia científica clásica y contemporánea ha demostrado que el BDNF participa en procesos cognitivos medidos en el hipocampo.

Esta neurotrfina es un marcador confiable de la función cerebral; además, estudios recientes han demostrado que BDNF participa en procesos fisiológicos como la homeostasis de la glucosa y el metabolismo lipídico. El BDNF también se ha estudiado utilizando el paradigma de la actividad física para determinar su respuesta a diferentes modalidades e intensidades de ejercicio físico; por lo tanto, el BDNF se considera un nuevo miembro de las moléculas relacionadas con el ejercicio.

El entrenamiento a intervalos de alta intensidad (HIIT) es un protocolo de ejercicio caracterizado por un bajo volumen de trabajo realizado a una alta intensidad [es decir, $\geq$ del 80 % de la frecuencia cardíaca máxima (FCmax)]. La evidencia reciente apoya la afirmación de que el HIIT provoca una mayor oxidación de lípidos asociada con cambios en la composición corporal respecto a otras formas de EF.

Del mismo modo, el HIIT es un buen estímulo para aumentar el consumo de oxígeno máximo (VO₂max). Pocos estudios han investigado el impacto del HIIT en la respuesta del BDNF.

Por lo anterior, el presente trabajo resume los efectos agudos al realizar un esfuerzo máximo y el efecto crónico de un protocolo de HIIT a corto plazo (12 sesiones) sobre los niveles de concentración sérica de BDNF en mujeres adultas jóvenes sanas.

1.6 OBJETIVO

El objetivo principal del presente estudio fue determinar los efectos del HIIT a corto plazo en las concentraciones circulantes de BDNF en mujeres adultas jóvenes sanas. Un propósito secundario del estudio fue el determinar los efectos agudos de las pruebas graduales de ejercicio con un esfuerzo máximo (PGEM) antes y después de realizar un protocolo HIIT en las concentraciones circulantes de BDNF. Para descartar el efecto de la activación plaquetaria sobre los niveles sistémicos de concentración de BDNF, los valores circulantes de lactato deshidrogenasa (LDH) se evaluaron como un marcador de daño muscular (Brancaccio, Lippi, & Maffulli, 2010) para analizar el rol del BDNF por efecto de actividad plaquetaria en la reparación del daño muscular esquelético (Yu et al., 2017).

II. METODOLOGÍA

2.1 Participantes

Diecisiete mujeres adultas jóvenes aparentemente sanas fueron reclutadas en una universidad pública en el estado de Baja California, México. Todas las participantes fueron consideradas sedentarias en base a la metodología planteada por el algoritmo del Cuestionario Internacional de Actividad Física (Craig et al., 2003). Las voluntarias fueron incluidas en el estudio si estaban libres de cualquier condición de enfermedad musculoesquelética, cardiovascular o metabólica. Además, las participantes del estudio no eran fumadoras y reportaron que no estaban tomando medicamentos conocidos por influir en el metabolismo de la glucosa o los lípidos, así como para controlar la presión arterial, actividad hormonal o algún trastorno psicológico.

Después de recibir información detallada sobre los objetivos y procedimientos del estudio, todas las participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado por escrito. El protocolo de estudio siguió la Declaración de Helsinki y fue aprobado por un Comité de Bioética y Bioseguridad de la Universidad Autónoma de Baja California, México.

Las participantes fueron asignadas a dos grupos, uno de control ($n = 8$) y uno de intervención HIIT ($n = 9$) mediante una aleatorización simple utilizando una lista de aleatorización en el software computacional Microsoft Excel (Microsoft Office, Washington, EUA), además a todas las mujeres del estudio se les indicó enfáticamente que mantuvieran sus hábitos regulares de actividad física a lo largo del estudio.

2.3 Mediciones antropométricas

Para el protocolo de valoración antropométrica se utilizó una báscula médica digital de piso (Rice Lake Weighing Systems, Rice Lake, WI, USA) con capacidad de 0 a 200 kilogramos para determinar el peso corporal (kg) y se utilizó un estadiómetro portátil (Seca 213, Seca GmbH & Co., Hamburgo, Alemania) para medir la estatura de pie (cm). El IMC se calculó a partir de estas variables con el índice de Quetelet. Todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por un antropometrista certificado ISAK nivel 1 entre las 8:00 am y las 12:00 pm, para estandarizar las condiciones de la valoración se solicitó a las participantes presentarse en un ayuno de 2 horas por lo que se instruyó a las participantes evitar la ingesta de agua y alimentos. El porcentaje de grasa corporal se determinó utilizando un sistema de análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) Omron HBF306C (Omron Healthcare, Inc., Lake Forest, IL, USA).

2.4 Prueba Gradual de Esfuerzo Máximo (PGEM).

Todas las participantes realizaron una PGEM antes y después del programa de intervención de HIIT (descrito a continuación) y, en ambas ocasiones, se midió la frecuencia cardíaca en reposo (FCrep), la antropometría, la presión arterial sistólica (SBP) y la presión arterial diastólica (DBP). La tasa de presión del producto (RPP) se calculó como el producto de la frecuencia cardíaca y la SBP (Kim, Choi, Takahashi, Kurokawa, & Yamasaki, 2003). Las mujeres del estudio realizaron la PGEM en un ciclo-ergómetro de frenado electromagnético (Lode Excalibur Sport, Lode B.V., Groningen, Países Bajos).

La PGEM se llevó a cabo de acuerdo con una metodología previamente reportada con algunas modificaciones (Storer, Davis, & Caiozzo, 1990). Brevemente se explicará el procedimiento, inicialmente se instruyó a las participantes a sentarse durante 5 minutos en reposo para evaluar las variables cardiovasculares FCrep, SBP y DBP. Se utilizó un monitor de frecuencia cardíaca Polar FT1 (Polar Electro Inc., Bethpage, NY, USA) para medir la frecuencia cardíaca en reposo (FCrep) y durante la realización del esfuerzo (FCex). La presión arterial se midió con un monitor de presión arterial automatizado (OMRON M6 Comfort, Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japón).

Durante la realización del esfuerzo, se requirió a las participantes que permanecieran sentadas en el ciclo-ergometro durante toda la prueba y mantuvieran una cadencia de pedaleo entre 70-80 rpm. La PGEM comenzó con un calentamiento de 4 minutos a 20 vatios (W). La carga de trabajo se incrementó a 60 W durante un minuto, y de nuevo aumentó progresivamente en 20 W cada minuto hasta el agotamiento.

Los administradores de la prueba alentaron verbalmente a todas las participantes a completar el esfuerzo hasta su máxima capacidad volitiva. La PGEM se dio por finalizada cuando las participantes no pudieron mantener la cadencia de pedaleo arriba de 70 rpm durante un lapso de 10 segundos o cuando las mujeres indicaban a los evaluadores que habían llegado a su máxima capacidad volitiva.

La potencia (W) alcanzada en la última etapa completada se consideró su potencia aerobia máxima (PAM). La PGEM POST-HIIT se realizó 48 horas después de la última sesión de entrenamiento. La distancia (m) y el trabajo (kJ) completados durante el protocolo de la PGEM se registraron con el software Lode Ergometry Manager 9.4.4 (Lode B.V., Groningen, Países Bajos). La frecuencia cardíaca de recuperación (FCRR) a 1 minuto después de finalizado el esfuerzo máximo fue monitoreada como un indicador de salud cardiaca (Cole, Blackstone, Pashkow, Snader, & Lauer, 1999).

2.5 Protocolo HIIT

El protocolo del HIIT fue diseñado y aplicado siguiendo una metodología previamente reportada (Gibala et al., 2006) con ligeras modificaciones debido a la baja aptitud física de las participantes. Brevemente, el HIIT se inició 48 horas posteriores de haber realizado la PGEM inicial. Cada sesión de HIIT comenzó con un calentamiento de 4 minutos al 40% de la PAM seguido de un intervalo de alta intensidad con duración de 30 segundos al 80% de la PAM (alta carga), seguido de un lapso de 4 minutos de recuperación activa al 40% de la PAM (baja carga). La progresión del entrenamiento se llevó a cabo de acuerdo al principio de sobrecarga progresiva al ir aumentando la carga de trabajo de tres intervalos de alta carga durante las sesiones uno a tres (duración total de la sesión 17,5 minutos), a cuatro intervalos de alta carga, sesiones cuatro a seis (duración total de la sesión 22 minutos), y finalizando con cinco intervalos de alta carga para las sesiones siete a doce (duración total de la sesión 26.5 minutos). El protocolo de entrenamiento era realizado tres días por semana, con al menos 24-horas de reposo absoluto entre sesiones, por un periodo de cuatro semanas. Todas

las sesiones de entrenamiento se completaron individualmente entre las 8:00 am y las 12:00 pm, y fueron supervisadas directamente por un fisiólogo del ejercicio. Durante todas las sesiones de ejercicio, la frecuencia cardiaca se tomó al final de cada intervalo de alta intensidad (FCpico). Los valores porcentuales de frecuencia cardiaca se tomaron en cuenta en relación con la FCmax teórica basado en la fórmula de 220 - edad.

2.6 Análisis Bioquímicos

Las muestras de sangre (4 ml) fueron tomadas en condiciones de no ayuno, la sangre se extrajo de una de las dos venas antecubitales antes y dentro de 1 minuto después de haber finalizado la PGEM, así como previo y posterior de haber completado el protocolo de HIIT en todas las sujetos de estudio, el tiempo para tomar las muestras de sangre se consideró con precaución por razones que después de 10 minutos de acabado una sesión de ejercicio el efecto desaparece (Schmidt-Kassow et al., 2012).

La PGEM POST-HIIT se realizó para evaluar los efectos del protocolo de HIIT en la PAM y para determinar el efecto agudo de un esfuerzo máximo sobre el BDNF circulante. Las muestras de sangre se extrajeron en tubos Vacutainer de 6 ml (código 368175) (Becton, Dickinson & Co., Franklin Lakes, NJ, EUA.) sin aditivos para la recolección de suero. Se permitió que las muestras de sangre coagularan a temperatura ambiente durante 40 minutos y se centrifugaron a 1500 x rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. El suero se aisló y almacenó en tubos de Eppendorf a -20°C hasta su análisis.

Las concentraciones séricas de BDNF se determinaron mediante técnica de sándwich-ELISA (Abcam, ab99978-BDNF) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los límites de detección fueron de <80 pg/mL, y los coeficientes medios de varianza entre ensayos e intra-ensayos fueron <10% y <12%, respectivamente. La absorbancia se midió a 450 nm (lector de absorbancia de microplacas iMark, BIO-RAD, Cat. 168-1130, Hércules, CA, EUA.) inmediatamente después de agregar una solución de parada. El LDH sérico fue determinado por espectrofotometría en un analizador de química sanguínea automatizado Spinreact Spin-120 (Spinreact SAU, Girona, España).

2.7 Procedimientos Post-HIIT

Las mediciones antropométricas, las muestras de sangre y los datos de las PGEM se registraron utilizando los mismos procedimientos descritos anteriormente después de las 24 horas posteriores a la última sesión de HIIT.

2.8 Análisis Estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software estadístico IBM-SPSS Statistics, versión 22 (IBM Corporation, Armonk, Nueva York). Los datos se presentan como medias y desviación estándar (sd) a menos que se indicara lo contrario. Se utilizaron pruebas t de muestra independientes para comparar las variables antropométricas, la PAM y variables cardiovasculares entre el grupo control y el grupo HIIT en condiciones basales. Las pruebas

de Shapiro-Wilk y Levene se utilizaron para probar la normalidad y la homogeneidad de la varianza de los datos.

Se realizó un ANOVA factorial mixto (2 grupos x 4 medidas) en concentraciones séricas de BDNF y LDH. Las puntuaciones de porcentaje de cambio ($\Delta\%$) se calcularon para cada grupo experimental en el BDNF y LDH de la siguiente manera: $\Delta\%$ ([Prueba posteriori – Prueba previa]/Prueba previa) x 100. Un ANOVA factorial mixto (2 grupos x 2 medidas) fue realizado en BDNF $\Delta\%$, $\Delta\%$ LDH, peso, IMC, %de grasa corporal, FCrep, HRR, SBP, DBP, RPP y PAM. El tamaño del efecto se presenta como η^2 , y se muestran los intervalos de confianza (IC del 95%) en torno a las diferencias medias. La significación estadística se fijó a priori en $P \leq 0,05$.

III. RESULTADOS

3.1 Características de las Participantes

Las características básicas de las participantes se resumen en la Tabla I. Se puede observar que la comparación entre grupos de estudio (Control vs HIIT) no mostró diferencias significativas, por lo que se puede determinar una homogeneidad de la muestra.

Tabla I. Características de las Participantes del Estudio.

Variable	Control (n = 8)	HIIT (n = 9)	*P =
Edad (años)	21.0 $\pm$ 0.8	22.0 $\pm$ 1.6	0.090
Estatura (cm)	161.0 $\pm$ 0.6	161.0 $\pm$ 0.7	0.990
Peso(kg)	59.2 $\pm$ 3.9	65.8 $\pm$ 9.6	0.100

IMC (kg·m ²)	23.0 ± 1.4	25.3 ± 2.2	0.020
Porcentaje de grasa (%)	23.9 ± 4.5	27.4 ± 4.5	0.130
FCrep (lpm)	84.0 ± 8.8	88.0 ± 8.5	0.350
SBP (mm Hg)	123.0 ± 9.5	107.0 ± 11.2	0.005
DBP (mm Hg)	78.0 ± 9.7	74.0 ± 4.8	0.290
RPP (mm Hg·bpm)	10250.0 ± 1023.0	9350.0 ± 1488.0	0.170
MAP (W)	182.5 ± 16.7	175.6 ± 19.4	0.400

*Notas: HIIT: Entrenamiento de intervalos a alta intensidad; IMC: Índice de Masa Corporal, FCrep: Frecuencia cardiaca basal; SBP: Presión arterial sistólica; DBP: Presión arterial diastólica, RPP: Tasa de presión del producto; PAM: Potencia aerobia máxima. *Comparación entre-grupos (Control vs. HIIT). Valores presentados en media ± sd.*

Una interacción significativa por medición entre grupos fue encontrada en el peso corporal ($P = 0.024$, $\eta^2 = 0.32$) e IMC ($P = 0.013$, $\eta^2 = 0.37$). Los participantes en el grupo experimental aumentaron su peso corporal ($P = 0.008$, 95% CI = 0.28, 1.52) e IMC posterior al protocolo de HIIT ($P = 0.016$, 95% CI = 0.07, 0.54, Tabla II). Una interacción significativa por medición entre grupos fue encontrada en la FCrep ($P = 0.007$, $\eta^2 = 0.42$) y la HRR ($P = 0.039$, $\eta^2 = 0.26$). Las participantes del grupo experimental redujeron sus valores de FCrep ($P < 0.001$, 95% CI = 8.65, 16.89) y la HRR posterior al protocolo de HIIT ($P = 0.001$, 95% CI = 11.2, 32.4, Tabla II). El valor promedio de la frecuencia cardiaca de recuperación HRR post-test fue menor en el grupo experimental respecto al grupo control ($P = 0.049$, 95% CI = 0.05, 32.0). Una interacción significativa por medición entre grupos fue encontrada para la RPP ($P = 0.016$, $\eta^2 = 0.35$). El valor promedio post-test de la RPP fue menor en el grupo experimental al ser comparado contra el grupo control ($P = 0.002$, 95% CI = 1002.0, 3518.0). Además, las participantes del grupo experimental redujeron la RPP al finalizar el protocolo de HIIT ($P \leq 0.001$, 95% CI = 1181.0, 2550.0, Tabla II).

Tabla II Variables Cardiovasculares, Antropométricas y de Rendimiento Físico a nivel Basal y post-HIIT.

Variable	Control (n = 8)		HIIT (n = 9)	
	Pre-test	Post-test	Pre-test	Post-test
Peso (kg)	59.2 ± 4.0	59.0 ± 3.8	65.8 ± 9.6	66.7 ± 9.8*
IMC (kg·m ²)	23.0 ± 1.4	23.0 ± 1.3	25.3 ± 2.2	25.6 ± 2.2*
Porcentaje grasa (%)	23.9 ± 4.5	24.6 ± 4.1	27.4 ± 4.5	27.7 ± 4.1
FCrep (lpm)	84.0 ± 8.8	79.4 ± 8.3	88.0 ± 8.5	74.8 ± 7.0*
HRR (bpm)	173.4 ± 10.8	168.0 ± 152.0	173.8 ± 16.0	152.0 ± 12.2*#
SBP (mm Hg)	123.0 ± 9.5	123.1 ± 15.0	107.0 ± 11.2	100.2 ± 13.8
DBP (mm Hg)	78.0 ± 9.7	72.6 ± 10.3	74.0 ± 4.8	69.3 ± 5.4
RPP (mm Hg ·bpm)	10250.0 ± 1023.0	9745.0 ± 1207.0	9350.0 ± 1488.0	7485.0 ± 1130.0*#
PAM (W)	182.5 ± 16.6	177.1 ± 24.3	175.6 ± 19.4	175.6 ± 16.7
Distancia (m)	3574.6 ± 702.4	3418.6 ± 772.0	3594.2 ± 736.9	3847.3 ± 729.4
Trabajo (kJ)	53.3 ± 10.5	51.1 ± 11.6	53.8 ± 11.1	55.9 ± 8.2
BDNF (Δ%)	9.8 ± 7.4	-0.5 ± 8.1	1.4 ± 8.5	-16.1 ± 9.9
LDH (Δ%)	54.2 ± 46.3	16.9 ± 63.5	25.7 ± 63.9	10.5 ± 22.4

*Notas: HIIT: Entrenamiento de intervalos a alta intensidad; HRR: Frecuencia cardíaca a los 60-s de recuperación; SBP = Presión arterial sistólica; DBP = Presión arterial diastólica; RPP = Tasa de presión del producto; PAM = Potencia aerobia máxima. Valores presentados en media ± sd. *P < 0.05 entre mediciones pre-test y post-test; #P < 0.05 entre grupos control y HIIT group en la medición post-test.*

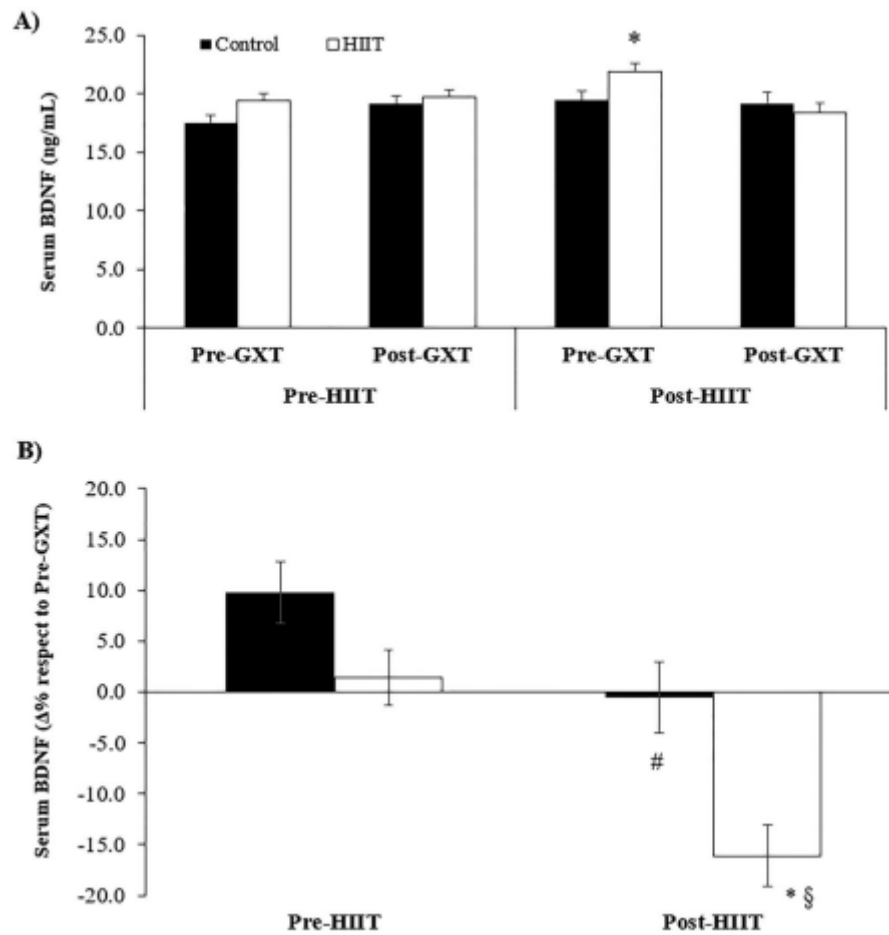


Figura 3. A) Efectos de un protocolo HIIT en las concentraciones de BDNF en estado basal y después de una PGEM. B) Porcentaje de cambio ($\Delta\%$) BDNF sistémico con respecto a la PGEM-pre en ambas condiciones. Valores presentados en media $\pm$ sd. * $P < 0.050$ entre grupos HIIT y control en la PGEM-pre. # $P < 0.050$ entre condiciones pre-HIIT y post HIIT y entre grupos. § $P < 0.001$ entre los grupos control y experimental en la condición post-HIIT

3.2 Análisis Bioquímicos

No se encontró una interacción significativa entre las mediciones por grupo en las concentraciones séricas de BDNF ($P = 0.052$, $\eta^2 = 0.17$). Posterior al HIIT, las

concentraciones séricas de BDNF fueron mayores en el grupo experimental en comparación con el control en las condiciones pre-PGEM (Figura 3A). No se encontró una interacción significativa entre las mediciones del $\Delta\%$ de los niveles séricos de BDNF ($P = 0.109$, $\eta^2 = 0.16$, Figura 3B). Las puntuaciones de cambio en BDNF en los grupos de control y experimental disminuyeron en las condiciones de pre- a post-HIIT ($P < 0.050$), y la puntuación de cambio fue mayor en el grupo experimental que en el grupo de control ($P < 0.001$). Para los niveles de LDH, no se encontró una diferencia significativa por grupo por interacción de medición ($P = 0.503$, $\eta^2 = 0.05$). Después del tratamiento, los niveles séricos de LDH fueron más altos en el grupo de control en comparación con el grupo experimental en las condiciones de pre-PGEM basal y post-PGEM ($P < 0.039$, Figura 4A). No se encontró ninguna diferencia significativa entre grupos por interacción de las mediciones en el $\Delta\%$ de los niveles séricos de LDH ($P = 0.553$, $\eta^2 = 0.02$, Figura 4B).

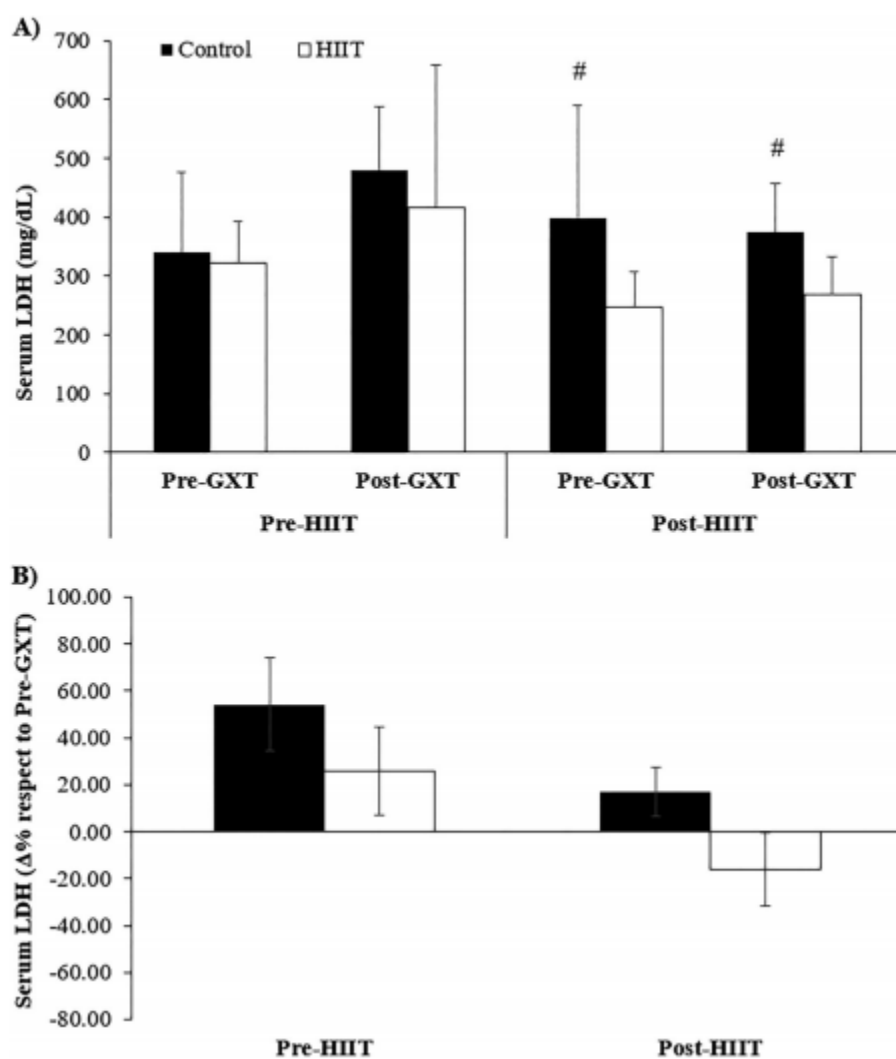


Figura 4 A) Efectos del protocolo de HIIT en los niveles séricos de LDH en estado basal y posterior a una PGEM. B) Porcentaje de cambio ($\Delta\%$) en los niveles sistémicos de LDH con respecto a la pre-PGEM en ambas condiciones pre-HIIT y post-HIIT. Valores presentados en media $\pm$ sd. # $p < 0.05$ entre grupos HIIT y control en condición post-HIIT.

IV. DISCUSIÓN

En este estudio, se determinó los efectos del HIIT a corto plazo en las concentraciones circulantes de BDNF en mujeres adultas jóvenes sanas. Además, se estudió la respuesta aguda (PGEM) del BDNF periférico antes y después de 12 sesiones de HIIT.

El principal hallazgo fue que el HIIT a corto plazo aumenta la concentración sérica de BDNF. Por otro lado, el BDNF circulante fue menor después de la PGEM sólo en post-HIIT. Algo novedoso del presente estudio es que el HIIT a corto plazo aumenta la concentración circulante de BDNF en mujeres adultas jóvenes sanas a pesar de no inducir cambios en el rendimiento físico.

El BDNF es una neurotrofina expresada en diferentes regiones del cerebro de los mamíferos (Kato-Semba et al., 1997). Estudios anteriores demuestran que el entrenamiento de resistencia modifica tanto la síntesis como la secreción de BDNF en el cerebro (Rasmussen et al., 2009; Seifert et al., 2010). En los seres humanos, estas adaptaciones comúnmente resultan en mayores concentraciones de BDNF circulantes (da Silveira et al., 2017; Seifert et al., 2010). Otros autores reportan mayores concentraciones sistémicas de BDNF después de tres meses de entrenamiento funcional "CrossFit", que es otra modalidad de protocolos de ejercicio intenso (Murawska-Cialowicz et al., 2015).

En el estudio actual, se pudo demostrar que un programa a corto plazo de HIIT proporcionó suficiente estímulo para aumentar la concentración sistémica de BDNF en mujeres adultas jóvenes y saludables. Las concentraciones sistémicas más altas de BDNF podrían ser la consecuencia de un aumento en la síntesis de BDNF en el sistema de almacenamiento y liberación de cerebro o en la periferia.

Otros paradigmas de ejercicio se han utilizado para estudiar los efectos agudos sobre BDNF. Hwang et al. (2016), utilizó un paradigma de ejercicio de 20 minutos corriendo en una banda ergométrica (2 minutos de calentamiento, 5 minutos para alcanzar una frecuencia cardíaca

objetivo correspondiente al 85-90% del VO₂max del individuo, 10 minutos corriendo a ritmo de la frecuencia cardiaca objetivo, 3 minutos de enfriamiento).

El protocolo continuo de alta intensidad provocó aumentos significativos similares en el BDNF sérico desde el inicio hasta inmediatamente después del ejercicio entre hombres y mujeres (Hwang et al., 2016). En el mismo sentido, un estudio reciente reportó un mayor nivel de BDNF circulante después de un ejercicio agudo de alta intensidad en los varones (Antunes et al., 2019).

Aunque no hay evidencia en los seres humanos en relación a que el ejercicio aumenta la síntesis de BDNF en el cerebro, un estudio realizado en modelos murinos sugiere que el HIIT juega un papel importante para inducir un incremento en los niveles de concentración (Afzalpour, Chadorneshin, Foadoddini, & Eivari, 2015). A partir de ahora, parece posible que las concentraciones sistémicas más altas de BDNF en los participantes después de HIIT podrían ser la consecuencia del aumento de la secreción de BDNF o síntesis en el cerebro.

En acuerdo con lo anterior, se ha demostrado que el ejercicio físico estimula la secreción de BDNF desde el cerebro hacia la periferia en ratones (Seifert et al., 2010). Por otro lado, la concentración de BDNF inmediatamente después de la PGEM en el estudio actual fue menor después de doce sesiones de HIIT. Específicamente, la PGEM redujo la concentración de neurotrofina en condición post-HIIT.

Teniendo en cuenta que las concentraciones de BDNF en el estado basal fueron más altas en comparación con el control (Figura 1A), parece poco probable que la síntesis de BDNF haya sido deteriorada o que la secreción en el cerebro ocurrieron después de la PGEM en Post-HIIT. Por lo tanto, sugerimos que 12 sesiones de entrenamiento a intervalos de alta intensidad aumentaron la sensibilidad de BDNF en órganos periféricos y centrales después del ejercicio agudo.

Estos datos contrastan con otro trabajo publicado recientemente, que reporta niveles más bajos de BDNF circulante después de un protocolo HIIT a largo plazo (Hebisz et al., 2019). La evidencia anterior sugiere que la duración del entrenamiento desempeña un papel clave para modificar la concentración periférica de BDNF. Aunque no hay evidencia en los seres humanos con respecto a los efectos del ejercicio en la expresión del receptor de BDNF en los tejidos periféricos, estudios en roedores han demostrado que el ejercicio aumenta la expresión del receptor BDNF en el músculo esquelético (Ogborn & Gardiner, 2010).

En consecuencia, otros autores sugieren que el ejercicio regular aumenta la sensibilidad de BDNF en órganos periféricos y centrales en seres humanos (Currie, Ramsbottom, Ludlow, Nevill, & Gilder, 2009). Por otro lado, no podemos descartar que las participantes en la condición post-HIIT de la PGEM pudieran haber estado bajo una condición de estrés metabólico más alta, lo que posiblemente suprimiera la expresión de BDNF.

Una hipótesis similar fue sugerida previamente (Hebisz et al., 2019). Además, el efecto nulo del HIIT en estado basal o después de la PGEM en la LDH sérica (Figura 2A, 2B) sugiere que los cambios en la concentración circulante de la neurotrofina no fueron una consecuencia del daño muscular. Además de los efectos del HIIT en el BDNF, el protocolo de ejercicio indujo cambios en las respuestas cardiovasculares. En este estudio, la FCrep fue más baja después de 12 sesiones de HIIT (Tabla II). La baja frecuencia cardíaca en reposo es una característica fisiológica de los atletas entrenados en resistencia (Oh & Lee, 2016). Del mismo modo, otros han reportado un menor estado de retención en mujeres sanas después de un entrenamiento intermitente crónico (Bechke, Kliszczewicz, Feito, Kelemen, & Nickerson, 2017).

La frecuencia cardíaca está bajo el control del sistema nervioso autonómico (Almeida & Araújo, 2003), y aunque, no evaluamos directamente la actividad parasimpática, es probable que la actividad vagal se incrementara después de 12 sesiones de HIIT, como lo demuestra una reducción significativa de la frecuencia cardíaca de reposo en el grupo experimental. Nuestra hipótesis está respaldada por un efecto significativo de la frecuencia cardíaca de

recuperación en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) (Alansare, Alford, Lee, Church, & Jung, 2018).

Los investigadores informaron de una mejora en la actividad vagal y simpátovagal, y curiosamente, la duración del entrenamiento (8 sesiones de HIIT realizadas en un ciclo-ergometro) fue similar a la utilizada en nuestro protocolo (12 sesiones de HIIT). Sobre la base de esta información, podríamos argumentar razonablemente que el SNA es sensible a un programa HIIT a corto plazo (ciclo-ergometro), al menos en la muestra de mujeres jóvenes-sedentarias estudiadas.

Finalmente, descubrimos que el RPP se redujo por el HIIT. La RPP es un método no invasivo asociado con el consumo de oxígeno miocárdico (MVO2) (Ansari et al., 2012). Una RPP más baja indica un MVO2 más bajo, y en humanos, un MVO2 más alto se asocia con una menor eficiencia cardíaca (Peterson et al., 2004) y una mayor afinidad del metabolismo de los ácidos grasos por el tejido miocárdico (Peterson et al., 2004).

El relativamente pequeño tamaño de muestra utilizado en el estudio actual y la exclusión de los hombres, limitan el alcance de la aplicación y ponen de relieve la necesidad de estudios adicionales para explorar las implicaciones prácticas y los mecanismos que parecen aumentar el BDNF sérico en mujeres adultas jóvenes y sanas. Otra limitación de este estudio es que los participantes en el grupo HIIT tuvieron un IMC significativamente mayor en comparación con el control a pesar de los procedimientos de aleatorización. Sin embargo, Lommatzsch et al. (2005), previamente mostró que el IMC no afectó al BDNF circulante en adultos sanos. Por el contrario, el mismo estudio mostró que el peso corporal impactó negativamente en el BDNF circulante (Lommatzsch et al., 2005). El peso corporal en el estudio actual no fue modificado; por lo tanto, nuestros datos sugieren que las variables antropométricas no afectaron los niveles periféricos de BDNF.

V. CONCLUSIÓN

Un programa HIIT a corto plazo proporcionó suficiente estímulo para que las mujeres jóvenes sedentarias aumentaran las concentraciones circulantes de BDNF. El aumento fue independiente del daño muscular, cambios en la composición corporal, y la aptitud cardiovascular. Además, las concentraciones de BDNF disminuyeron después de la PGEM y posterior al protocolo HIIT. Nuestros datos son opuestos con un informe reciente (Antunes et al., 2019). Estos datos hacen hincapié en el papel de la modalidad de género y ejercicio para modificar el BDNF circulante. Además, nuestros hallazgos podrían reflejar una mejora de la sensibilidad tisular o la respuesta a BDNF después de un protocolo HIIT.

5.1 PERSPECTIVAS

Es importante identificar estímulos eficientes para aumentar la función del BDNF en la población con alto riesgo de sufrir enfermedades metabólicas o en personas que sufren enfermedades metabólicas. Por lo tanto, el HIIT parece ser un buen estímulo para mejorar la acción del BDNF. Sin embargo, el impacto del HIIT en el BDNF y su efecto sobre el metabolismo de glucosa y lípidos está insuficientemente estudiado.

Otros estudios experimentales son necesarios para dilucidar el impacto del HIIT en el BDNF y su efecto sobre el metabolismo de glucosa y lípidos en seres humanos con enfermedades metabólicas o cardiovasculares. Además, durante las enfermedades de la vida moderna (Diabetes tipo II, obesidad y síndrome metabólico); la función cerebral también se ve

afectada (Cisternas et al., 2015; Agrawal et al., 2016). Por lo tanto, se necesitan estudios para evaluar el impacto de las intervenciones HIIT en la síntesis de BDNF y las vías de señalización en el cerebro en condiciones mórbidas.

El trabajo actual propone un modelo sobre el impacto de HIIT en la expresión BDNF en el cerebro (Figura 2). Será razonable utilizar protocolos HIIT que informaron un impacto positivo en BDNF periférico al pensar en el diseño de protocolos HIIT destinados a aumentar la síntesis de BDNF y la señalización cerebral. Por ejemplo, entrenamiento de intervalo de sprint (60-s correr al 100% VO₂max, intercalado con 60-s de recuperación pasiva) (Cabral-Santos et al., 2016).

Además de lo anterior, la potencia máxima pico (PPO-Watts-) también se puede utilizar para diseñar un protocolo HIIT (Saucedo Marquez et al., 2015); por ejemplo, el protocolo podría consistir en pedalear durante 60-s al 90% de PPO, alternando con 60-s de descanso activo a 60 Vatios (duración total de HIIT es de 20 min) (Saucedo Marquez et al., 2015).

Por último, un informe reciente realizado en sujetos con sobrepeso mostró que un protocolo HIIT diseñado utilizando la frecuencia cardíaca como la variable principal para establecer las intensidades de la carga de trabajo no es un buen estímulo para aumentar el BDNF periférico (DomínguezSánchez et al., 2018). Se necesitan más estudios para determinar si la frecuencia cardíaca puede considerarse como una variable fisiológica confiable para ser

utilizada en el diseño de un protocolo HIIT destinado a aumentar el BDNF circulante en sujetos no obesos.

REFERENCIAS

- Afzalpour, M. E., Chadorneshin, H. T., Foadoddini, M., & Eivari, H. A. (2015). Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology and Behavior*, 147(January 2016), 78–83.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.04.012>
- Agrawal, R., Noble, E., Vergnes, L., Ying, Z., Reue, K., and Gomez-Pinilla, F. (2016). Dietary fructose aggravates the pathobiology of traumatic brain injury by influencing energy homeostasis and plasticity. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 36, 941–953. doi: 10.1177/0271678x15606719
- Alansare, A., Alford, K., Lee, S., Church, T., & Jung, H. C. (2018). The effects of high-intensity interval training vs. Moderate-intensity continuous training on heart rate variability in physically inactive adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(7), 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijerph15071508>
- Aldred, H. E., Hardman, A. E., and Taylor, S. (1995). Influence of 12 weeks of training by brisk walking on postprandial lipemia and insulinemia in sedentary middle-aged women. *Metabolism* 44, 390–397. doi: 10.1016/0026-0495(95) 90172-8
- Almeida, M. B., & Araújo, C. G. S. (2003). Effects of aerobic training on heart rate. *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte*, 9(2), 113–120.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00751.2002>
- Ansari, M., Javadi, H., Pourbehi, M., Mogharrabi, M., Rayzan, M., Semnani, S., ... Assadi, M. (2012). The association of rate pressure product (RPP) and myocardial perfusion imaging (MPI) findings: A preliminary study. *Perfusion*, 27(3), 207–213.

<https://doi.org/10.1177/0267659112436631>

Antunes, B. M., Rossi, F. E., Teixeira, A. M., & Lira, F. S. (2019). Short-time high-intensity exercise increases peripheral BDNF in a physical fitness-dependent way in healthy men. *European Journal of Sport Science*, 1–8.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1611929>

Araújo Naves, J. P., Silva Rebelo, A. C., Bento E. Silva, L. R., Silva, M. S., Ramirez-Campillo, R., Ramírez-Vélez, R., & Gentil, P. (2018). Cardiorespiratory and perceptual responses of two interval training and a continuous training protocol in healthy young men. *European Journal of Sport Science*, 0(0), 1–8.

<https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1548650>

Astorino, T. A., and Thum, J. S. (2018). Interval training elicits higher enjoyment versus moderate exercise in persons with spinal cord injury. *J. Spinal Cord Med.* 41, 77–84. doi: 10.1080/10790268.2016.1235754

Bałkowiec-Iskra, E., Vermehren-Schmaedick, A., and Balkowiec, A. (2011). Tumor necrosis factor-alpha increases brain-derived neurotrophic factor expression in trigeminal ganglion neurons in an activity-dependent manner. *Neuroscience* 180, 322–333. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.02.028

Bell, G. J., Harber, V., Murray, T., Courneya, K. S., and Rodgers, W. (2010). A comparison of fitness training to a pedometer-based walking program matched for total energy cost. *J. Phys. Act Health* 7, 203–213. doi: 10.1123/jpah. 7.2.203

Bechke, E., Kliszczewicz, B., Feito, Y., Kelemen, H., & Nickerson, B. (2017). Resting cardiac autonomic activity and body composition following a 16-week high-intensity functional training intervention in women: A pilot study. *Journal of Human Sport and*

Exercise, 12(3), 680–688. <https://doi.org/10.14198/jhse.2017.123.12>

- Bergersen, L. H. (2015). Lactate transport and signaling in the brain: potential therapeutic targets and roles in body—Brain interaction. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 176–185. doi: 10.1038/jcbfm.2014.206
- Billat, L. V. (2001). Interval training for performance: a scientific and empirical practice. Special recommendations for middle- and long-distance running. Part I: aerobic interval training. *Sports Med.* 31, 13–31. doi: 10.2165/00007256-200131010-00002
- Brancaccio, P., Lippi, G., & Maffulli, N. (2010). Biochemical markers of muscular damage. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(6), 757–767. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.179>
- Bulloì, M., Peeraully, M. R., Trayhurn, P., Folch, J., and Salas-Salvadoì, J. (2007). Circulating nerve growth factor levels in relation to obesity and the metabolic syndrome in women. *Eur. J. Endocrinol.* 157, 303–310. doi: 10.1530/eje-06-0716
- Burgomaster, K. A., Heigenhauser, G. J., and Gibala, M. J. (2006). Effect of short-term sprint interval training on human skeletal muscle carbohydrate metabolism during exercise and time-trial performance. *J. Appl. Physiol.* 100, 2041–2047. doi: 10.1152/jappphysiol.01220.2005
- Burgomaster, K. A., Hughes, S. C., Heigenhauser, G. J., Bradwell, S. N., and Gibala, M. J. (2005). Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J. Appl. Physiol.* 98, 1985–1990. doi: 10.1152/jappphysiol.01095.2004
- Cabral-Santos, C., Castrillón, C. I. M., Miranda, R. A. T., Monteiro, P. A., Inoue, D. S., Campos, E. Z., ... Lira, F. S. (2016). Inflammatory Cytokines and BDNF Response to High-Intensity Intermittent Exercise: Effect the Exercise Volume. *Frontiers in*

Physiology, 7(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00509>

Camargo, M. D., Stein, R., Ribeiro, J. P., Schvartzman, P. R., Rizzatti, M. O., and Schaan, B. D. (2008). Circuit weight training and cardiac morphology: a trial with magnetic resonance imaging. *Br. J. Sports Med.* 42, 141–145; discussion 145. doi: 10.1136/bjsm.2007.038281

Caspersen, C. J., Powell, K. E., and Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 100, 126–131.

Cisternas, P., Salazar, P., Serrano, F. G., Montecinos-Oliva, C., Arredondo, S. B., Varela-Nallar, L., et al. (2015). Fructose consumption reduces hippocampal synaptic plasticity underlying cognitive performance. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1852, 2379–2390. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.08.016

Coetsee, C., and Terblanche, E. (2017). Cerebral oxygenation during cortical activation: the differential influence of three exercise training modalities. A randomized controlled trial. *Eur. J. Appl. Physiol.* 117, 1617–1627. doi: 10.1007/s00421-017-3651-8

Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. *New England Journal of Medicine*, 341(18), 1351–1357.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199910283411804>

Conner, J. M., Lauterborn, J. C., Yan, Q., Gall, C. M., and Varon, S. (1997). Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: evidence for anterograde axonal transport. *J. Neurosci.* 17, 2295–2313. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02295.1997 Connolly, L. J., Bailey, S. J., Krstrup, P.,

- Fulford, J., Smietanka, C., and Jones, A. M. (2017). Effects of self-paced interval and continuous training on health markers in women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 117, 2281–2293. doi: 10.1007/s00421-017-3715-9
- Connolly, L. J., Nordsborg, N. B., Nyberg, M., Weihe, P., Krstrup, P., and Mohr, M. (2016). Low-volume high-intensity swim training is superior to high-volume low-intensity training in relation to insulin sensitivity and glucose control in inactive middle-aged women. *Eur. J. Appl. Physiol.* 116, 1889–1897. doi: 10.1007/s00421-016-3441-8
- Courtright, S. P., Williams, J. L., Clark, I. E., Pettitt, R. W., and Dicks, N. D. (2016). Monitoring interval-training responses for swimming using the 3-min all-out exercise test. *Int. J. Exerc. Sci.* 9, 545–553.
- Craig, C. L., Marshall, A. L., Sjöström, M., Bauman, A. M., Booth, M. L., Ainsworth, B. E., ... Oja, P. (2003). International physical activity questionnaire: 12-Country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8), 1381–1395. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000078923.96621.1D>
- Currie, J., Ramsbottom, R., Ludlow, H., Nevill, A., & Gilder, M. (2009). Cardio-respiratory fitness, habitual physical activity and serum brain derived neurotrophic factor (BDNF) in men and women. *Neuroscience Letters*, 451(2), 152–155.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.12.043>
- Daabis, R., Hassan, M., and Zidan, M. (2017). Endurance and strength training in pulmonary rehabilitation for COPD patients. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 66, 231–236. doi: 10.1016/j.ejcdt.2016.07.003

- da Silveira, F. P., Basso, C., Raupp, W., Dalpiaz, M., Bertoldi, K., Siqueira, I. R., ...
 Elsner, V. R. (2017). BDNF levels are increased in peripheral blood of middle-aged
 amateur runners with no changes on histone H4 acetylation levels. *Journal of
 Physiological Sciences*, 67(6), 681–687. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0496-6>
- de Almeida, A. A., Gomes, da Silva, S., Fernandes, J., Peixinho-Pena, L. F., Scorza, F. A.,
 et al. (2013). Differential effects of exercise intensities in hippocampal BDNF,
 inflammatory cytokines and cell proliferation in rats during the postnatal brain
 development. *Neurosci. Lett.* 553, 1–6. doi: 10.1016/j.neulet. 2013.08.015
- Dienel, G. A., and Hertz, L. (2001). Glucose and lactate metabolism during brain
 activation. *J. Neurosci. Res.* 66, 824–838. doi: 10.1002/jnr.10079
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., and Lanctôt, K. L. (2017). The effect of acute
 exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy
 adults: a meta-analysis. *Eur. J. Neurosci.* 46, 1635–1646. doi: 10.1111/ ejn.13603
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, C. S., Sherman, C., Chan, S., et al. (2016).
 The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived
 neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. *PLoS One* 11:e0163037. doi:
 10.1371/journal.pone.0163037
- Domínguez-Sánchez, M. A., Bustos-cruz, R. H., & Velasco-orjuela, G. P. (2018). Acute
 Effects of High Intensity , Resistance , or Combined Protocol on the Increase of Level
 of Neurotrophic Factors in Physically Inactive Overweight Adults : The BrainFit
 Study. *Frontiers in Physiology*, 9(June), 1–12.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00741>

- Duman, R. S., and Li, N. (2012). A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 367, 2475–2484. doi: 10.1098/rstb.2011.0357
- Duman, R. S., and Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress related mood disorders. *Biol. Psychiatry* 59, 1116–1127. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Fernandes, J., Arida, R. M., and Gomez-Pinilla, F. (2017). Physical exercise as an epigenetic modulator of brain plasticity and cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80, 443–456. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.06.012
- Fisher, G., Brown, A. W., Bohan Brown, M. M., Alcorn, A., Noles, C., Winwood, L., et al. (2015). High intensity interval- vs moderate intensity- training for improving cardiometabolic health in overweight or obese males: a randomized controlled trial. *PLoS One* 10:e0138853. doi: 10.1371/journal.pone.0138853
- Forti, L. N., Van Roie, E., Njemini, R., Coudyzer, W., Beyer, I., Delecluse, C., & Bautmans, I. (2015). Dose-and gender-specific effects of resistance training on circulating levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in community-dwelling older adults. *Experimental Gerontology*, 70, 144–149.
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.08.004>
- Freitas, D. A., Rocha-Vieira, E., Soares, B. A., Nonato, L. F., Fonseca, S. R., Martins, J. B., et al. (2018). High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol. Behav.* 184, 6–11. doi:

10.1016/j.physbeh.2017.10.027

- Frøsig, C., Rose, A. J., Treebak, J. T., Kiens, B., Richter, E. A., and Wojtaszewski, J. F. (2007). Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 56, 2093–2102. doi: 10.2337/db06-1698
- Funakoshi, H., Frisén, J., Barbany, G., Timmusk, T., Zachrisson, O., Verge, V. M. K., & Persson, H. (1993). Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *Journal of Cell Biology*, 123(2), 455–465. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.2.455>
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I.-M., et al. (2011). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43, 1334–1359. doi: 10.1249/MSS.0b013e318213feff
- Gibala, M. J., Gillen, J. B., and Percival, M. E. (2014). Physiological and health-related adaptations to low-volume interval training: influences of nutrition and sex. *Sports Med.* 44, 127–137. doi: 10.1007/s40279-014-0259-6
- Gibala, M. J., and Jones, A. M. (2013). Physiological and performance adaptations to high-intensity interval training. *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 76, 51–60. doi: 10.1159/000350256
- Gibala, M. J., Little, J. P., van Essen, M., Wilkin, G. P., Burgomaster, K. A., Safdar, A., ... Tarnopolsky, M. A. (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise

performance. *Journal of Physiology*, 575(3), 901–911.

<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112094>

Gibala, M. J., and McGee, S. L. (2008). Metabolic adaptations to short-term high intensity interval training: a little pain for a lot of gain? *Exerc. Sport Sci. Rev.* 36, 58–63. doi: 10.1097/JES.0b013e318168ec1f Gillen, J. B., and

Gibala, M. J. (2013). Is high-intensity interval training a time efficient exercise strategy to improve health and fitness? *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 39, 409–412. doi: 10.1139/apnm-2013-0187

Gomez-Pinilla, F., Vaynman, S., and Ying, Z. (2008). Brain-derived neurotrophic factor functions as a metabotrophin to mediate the effects of exercise on cognition. *Eur. J. Neurosci.* 28, 2278–2287. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06524.x

Hall, J., Thomas, K. L., & Everitt, B. J. (2000). Rapid and selective induction of BDNF expression in the hippocampus during contextual learning. *Nature Neuroscience*, 3(6), 533–535. <https://doi.org/10.1038/75698>

Hanyu, O., Yamatani, K., Ikarashi, T., Soda, S., Maruyama, S., Kamimura, T., ... Aizawa, Y. (2003). Brain-derived neurotrophic factor modulates glucagon secretion from pancreatic alpha cells: its contribution to glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5(1), 27–37. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00238.x>

Hebisz, P., Hebisz, R., Murawska-Ciałowicz, E., & Zatoń, M. (2019). Changes in exercise capacity and serum BDNF following long-term sprint interval training in well-trained cyclists. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 44(5), 499–506.

<https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0427>

Heisz, J. J., Tejada, M. G., Paolucci, E. M., and Muir, C. (2016). Enjoyment for high-

- intensity interval exercise increases during the first six weeks of training: implications for promoting exercise adherence in sedentary adults. *PLoS One* 11:e0168534. doi: 10.1371/journal.pone.0168534
- Hwang, J., Brothers, R. M., Castelli, D. M., Glowacki, E. M., Chen, Y. T., Salinas, M. M., ... Calvert, H. (2016). Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neuroscience Letters*, 630, 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.033>
- Iaia, F. M., Fiorenza, M., Perri, E., Alberti, G., Millet, G. P., and Bangsbo, J. (2015). The effect of two speed endurance training regimes on performance of soccer players. *PLoS One* 10:e0138096. doi: 10.1371/journal.pone.0138096
- Jiménez-Maldonado, A., de Álvarez-Buylla, E. R., Montero, S., Melnikov, V., Castro-Rodríguez, E., Gamboa-Domínguez, A., et al. (2014). Chronic exercise increases plasma brain-derived neurotrophic factor levels, pancreatic islet size, and insulin tolerance in a TrkB-dependent manner. *PLoS One* 9:e115177. doi: 10.1371/journal.pone.0115177
- Kahlert, S., Zundorf, G., and Reiser, G. (2005). Glutamate-mediated influx of extracellular Ca²⁺ is coupled with reactive oxygen species generation in cultured hippocampal neurons but not in astrocytes. *J. Neurosci. Res.* 79, 262–271. doi: 10.1002/jnr.20322
- Kang, J., and Ratamess, N. (2014). Which comes first? Resistance before aerobic exercise or vice versa? *ACSM's Health Fit. J.* 18, 9–14. doi: 10.1249/FIT. 0000000000000004
- Karlsen, T., Aamot, I. L., Haykowsky, M., & Rognmo, Ø. (2017). High Intensity Interval Training for Maximizing Health Outcomes. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 60(1), 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.03.006>

- Katoh-Semba, R., Takeuchi, I. K., Semba, R., & Kato, K. (1997). Distribution of brain-derived neurotrophic factor in rats and its changes with development in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 69(1), 34–42. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1997.69010034.x>
- Kim, K. T., Choi, S. W., Takahashi, K., Kurokawa, T., & Yamasaki, M. (2003). Change in Double Product during Stepwise Incremental Exercise. *Journal of Physiological Anthropology and Applied Human Science*, 22(3), 143–147. <https://doi.org/10.2114/jpa.22.143>
- Krabbe, K. S., Nielsen, A. R., Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Rasmussen, P., Erikstrup, C., et al. (2007). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 50, 431–438. doi: 10.1007/s00125-006-0537-4
- Li, B., Lang, N., and Cheng, Z.-F. (2016). Serum levels of brain-derived neurotrophic factor are associated with diabetes risk, complications, and obesity: a cohort study from chinese patients with type 2 diabetes. *Mol. Neurobiol.* 53, 5492–5499. doi: 10.1007/s12035-015-9461-2
- Lira, F. S., dos Santos, T., Caldeira, R. S., Inoue, D. S., Panissa, V. L. G., CabralSantos, C., et al. (2017). Short-term high- and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise. *Front. Physiol.* 8:856. doi: 10.3389/fphys.2017.00856
- Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of Aging*, 26(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2004.03.002>

- Lucas, S. J., Cotter, J. D., Brassard, P., and Bailey, D. M. (2015). High-intensity interval exercise and cerebrovascular health: curiosity, cause, and consequence. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 35, 902–911. doi: 10.1038/jcbfm.2015.49
- Machado, A. F., Baker, J. S., Figueira Junior, A. J., and Bocalini, D. S. (2017). High-intensity interval training using whole-body exercises: training recommendations and methodological overview. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* doi: 10.1111/cpf.12433 [Epub ahead of print].
- Mador, M. J., Bozkanat, E., Aggarwal, A., Shaffer, M., and Kufel, T. J. (2004). Endurance and strength training in patients with COPD. *Chest* 125, 2036–2045. doi: 10.1378/chest.125.6.2036
- Matthews, V. B., Åström, M.-B., Chan, M. H. S., Bruce, C. R., Krabbe, K. S., Prelovsek, O., et al. (2009). Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 52, 1409–1418. doi: 10.1007/s00125-009-1364-1
- Mirghani, S. J., & Yousefi, M. S. (2015). The effect of interval recovery periods during HIIT on liver enzymes and lipid profile in overweight women. *Science and Sports*, 30(3), 147–154. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2014.09.002>
- Mowla, S. J., Farhadi, H. F., Pareek, S., Atwal, J. K., Morris, S. J., Seidah, N. G., & Murphy, R. A. (2001). Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. *Journal of Biological Chemistry*, 276(16), 12660–12666. <https://doi.org/10.1074/jbc.M008104200>
- Murawska-Cialowicz, E., Wojna, J., & Zuwała-Jagiello, J. (2015). Crossfit training changes

- brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66(6), 811–821.
- Nofuji, Y., Suwa, M., Moriyama, Y., Nakano, H., Ichimiya, A., Nishichi, R., ... Kumagai, S. (2008). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in trained men. *Neuroscience Letters*, 437(1), 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.057>
- Ogborn, D. I., & Gardiner, P. F. (2010). Effects of exercise and muscle type on BDNF, NT-4/5, and TrKB expression in skeletal muscle. *Muscle and Nerve*, 41(3), 385–391. <https://doi.org/10.1002/mus.21503>
- Oliff, H. S., Berchtold, N. C., Isackson, P., and Cotman, C. W. (1998). Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 61, 147–153. doi: 10.1016/S0169-328X(98)00222-8
- Oh, D., & Lee, B. (2016). The effects of strenuous exercises on resting heart rate , blood pressure , and maximal oxygen uptake, 12(1), 42–46.
- Patrick Kesslak, J., So, V., Choi, J., Cotman, C. W., & Gomez-Pinilla, F. (1998). Learning upregulates brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid: A mechanism to facilitate encoding and circuit maintenance? *Behavioral Neuroscience*, 112(4), 1012–1019. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.4.1012>
- Peterson, L. R., Herrero, P., Schechtman, K. B., Racette, S. B., Waggoner, A. D., Kisrieva-Ware, Z., ... Gropler, R. J. (2004). Effect of Obesity and Insulin Resistance on Myocardial Substrate Metabolism and Efficiency in Young Women. *Circulation*,

109(18), 2191–2196. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000127959.28627.f8>

Physical Activity Guidelines Advisory Committee (2008). Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report. Washington, DC: Physical Activity Guidelines Advisory Committee.

Poehlman, E. T., Dvorak, R. V., DeNino, W. F., Brochu, M., and Ades, P. A. (2000). Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 2463–2468. doi: 10.1210/jcem.85.7.6692

Pugazhenth, S., Nesterova, A., Jambal, P., Audesirk, G., Kern, M., Cabell, L., et al. (2003). Oxidative stress-mediated down-regulation of bcl-2 promoter in hippocampal neurons. *J. Neurochem.* 84, 982–996. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01606.x

Radak, Z., Suzuki, K., Higuchi, M., Balogh, L., Boldogh, I., and Koltai, E. (2016). Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. *Free Radic. Biol. Med.* 98, 187–196. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.024

Rasmussen, P., Brassard, P., Adser, H., Pedersen, M. V., Leick, L., Hart, E., ... Pilegaard, H. (2009). Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. *Experimental Physiology*, 94(10), 1062–1069. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048512>

Robinson, M. M., Lowe, V. J., and Nair, K. S. (2018). Increased brain glucose uptake after 12 weeks of aerobic high-intensity interval training in young and older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103, 221–227. doi: 10.1210/jc.2017-01571

Rudge, J. S., Mather, P. E., Pasnikowski, E. M., Cai, N., Corcoran, T., Acheson, A., et al. (1998). Endogenous BDNF protein is increased in adult rat hippocampus after a kainic

- acid induced excitotoxic insult but exogenous BDNF is not neuroprotective. *Exp. Neurol.* 149, 398–410. doi: 10.1006/exnr.1997. 6737
- Saanijoki, T., Nummenmaa, L., Eskelinen, J.-J., Savolainen, A. M., Vahlberg, T., Kalliokoski, K. K., et al. (2015). Affective responses to repeated sessions of high-intensity interval training. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47, 2604–2611. doi: 10.1249/mss.0000000000000721
- Saanijoki, T., Nummenmaa, L., Koivumäki, M., Löyttyniemi, E., Kalliokoski, K. K., and Hannukainen, J. C. (2018). Affective adaptation to repeated SIT and MICT protocols in insulin-resistant subjects. *Med. Sci. Sports Exerc.* 50, 18–27. doi: 10.1249/mss.0000000000001415
- Sanchez-Sanchez, J., Carretero, M., Ramirez-Campillo, R., Petisco, C., Diego, M., Gonzalo-Skok, O., et al. (2018). Effects of high-intensity training with one versus three changes of direction on youth female basketball players' performance. *Kinesiology* 50(Suppl. 1), 117–125.
- Santos-Concejero, J., Billaut, F., Grobler, L., Oliván, J., Noakes, T. D., and Tucker, R. (2017). Brain oxygenation declines in elite Kenyan runners during a maximal interval training session. *Eur. J. Appl. Physiol.* 117, 1017–1024. doi: 10.1007/s00421-017-3590-4
- Satriotomo, I., Nichols, N. L., Dale, E. A., Emery, A. T., Dahlberg, J. M., and Mitchell, G. S. (2016). Repetitive acute intermittent hypoxia increases growth/neurotrophic factor expression in non-respiratory motor neurons. *Neuroscience* 322, 479–488. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.060
- Saucedo Marquez, C. M., Vanaudenaerde, B., Troosters, T., & Wenderoth, N. (2015).

- High-intensity interval training evokes larger serum BDNF levels compared with intense continuous exercise. *Journal of Applied Physiology*, 119(12), 1363–1373.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00126.2015>
- Schleppenbach, L. N., Ezer, A. B., Gronemus, S. A., Widenksi, K. R., Braun, S. I., and Janot, J. M. (2017). Speed- and circuit-based high-intensity interval training on recovery oxygen consumption. *Int. J. Exerc. Sci.* 10, 942–953.
- Schmidt-Kassow, M., Schädle, S., Otterbein, S., Thiel, C., Doebling, A., Lötsch, J., & Kaiser, J. (2012). Kinetics of serum brain-derived neurotrophic factor following low-intensity versus high-intensity exercise in men and women. *NeuroReport*, 23(15), 889–893. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32835946ca>
- Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., ... Secher, N. H. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(2), R372–R377.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>
- Slusher, A. L., Patterson, V. T., Schwartz, C. S., and Acevedo, E. O. (2018). Impact of high intensity interval exercise on executive function and brain derived neurotrophic factor in healthy college aged males. *Physiol. Behav.* 191, 116–122. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.04.018
- So, J. H., Huang, C., Ge, M., Cai, G., Zhang, L., Lu, Y., et al. (2017). Intense exercise promotes adult hippocampal neurogenesis but not spatial discrimination. *Front. Cell. Neurosci.* 11:13. doi: 10.3389/fncel.2017. 00013
- Stöggl, T. L., and Björklund, G. (2017). High intensity interval training leads to greater improvements in acute heart rate recovery and anaerobic power as high volume low

- intensity training. *Front. Physiol.* 8:562. doi: 10.3389/fphys.2017.00562
- Storer, T. W., Davis, J. A., & Caiozzo, V. J. (1990). Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 22(5), 704–712.
- Takuma, K., Lee, E., Kidawara, M., Mori, K., Kimura, Y., Baba, A., et al. (1999). Apoptosis in Ca²⁺ + reperfusion injury of cultured astrocytes: roles of reactive oxygen species and NF-kappaB activation. *Eur. J. Neurosci.* 11, 4204–4212. doi: 10.1046/j.1460-9568.1999.00850.x
- Talanian, J. L., Galloway, S. D. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2006). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of Applied Physiology*, 102(4), 1439–1447. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01098.2006>
- Tsuchida, A., Nakagawa, T., Itakura, Y., Ichihara, J., Ogawa, W., Kasuga, M., ... Noguchi, H. (2001). The effects of brain-derived neurotrophic factor on insulin signal transduction in the liver of diabetic mice. *Diabetologia*, 44(5), 555–566. <https://doi.org/10.1007/s001250051661>
- Tyler, W. J., and Pozzo-Miller, L. D. (2001). BDNF enhances quantal neurotransmitter release and increases the number of docked vesicles at the active zones of hippocampal excitatory synapses. *J. Neurosci.* 21, 4249–4258. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-12-04249.2001
- Vella, C. A., Taylor, K., & Drummer, D. (2017). High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *European Journal of Sport Science*, 17(9), 1203–1211. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1359679>

- Vaynman, S., Ying, Z., and Gomez-Pinilla, F. (2003). Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity. *Neuroscience* 122, 647–657. doi: 10.1016/j.neuroscience.2003.08.001
- Vaynman, S., Ying, Z., and Gomez-Pinilla, F. (2004). Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields. *J. Neurosci. Res.* 76, 356–362. doi: 10.1002/jnr.20077
- Wang, H., Yuan, G., Prabhakar, N. R., Boswell, M., and Katz, D. M. (2006). Secretion of brain-derived neurotrophic factor from PC12 cells in response to oxidative stress requires autocrine dopamine signaling. *J. Neurochem.* 96, 694–705. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03572.x
- Weston, K. S., Wisløff, U., and Coombes, J. S. (2014). High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 48, 1227–1234. doi: 10.1136/bjsports-2013-092576
- Yamanaka, M., Itakura, Y., Inoue, T., Tsuchida, A., Nakagawa, T., Noguchi, H., et al. (2006). Protective effect of brain-derived neurotrophic factor on pancreatic islets in obese diabetic mice. *Metab. Clin. Exp.* 55, 1286–1292. doi: 10.1016/j.metabol.2006.04.017
- Yang, J., Ruchti, E., Petit, J. M., Jourdain, P., Grenningloh, G., Allaman, I., et al. (2014). Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 12228–12233. doi: 10.1073/pnas.1322912111

- Yang, J. L., Lin, Y. T., Chuang, P. C., Bohr, V. A., and Mattson, M. P. (2014). BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromol. Med.* 16, 161–174. doi: 10.1007/s12017-013- 8270-x
- Yu Nofuji, Masataka Suwa, Haruka Sasaki, Atsushi Ichimiya, R. N. and S. K. (2012). Different Circulating BDNF Responses to Acute Exercise Between Physically Active and Sedentary Subjects. *Journal of Sports Science & Medicine*, 11(1), 83–88. Retrieved from <http://www.jssm.org/vol11/n1/12/v11n1-12text.php>
- Yu, T., Chang, Y., Xiao, L. G., Li, H., & Zhao, P. (2017). Dynamic Expression and the Role of BDNF in Exercise-induced Skeletal Muscle Regeneration. *Physiology & Biochemistry*, 38, 959–966. <https://doi.org/10.1055/s-0043-118343>
- Zoladz, J. A., Pilc, A., Majerczak, J., Grandys, M., Zapart-Bukowska, J., & Duda, K. (2008). Endurance Training Increases Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentration in Young Healthy Men. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(7), 119–132. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010>