

Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF: implicaciones para la memoria y trastornos neurodegenerativos

DOI: 10.5281/zenodo.15828724

Flores-Pérez, Y. Erazo-Paredes, I.A. Cerón-López, J.A. Salguero, C. Saavedra-Torres, J.S.

"Ejercicio, sedentarismo y su impacto en los niveles de BDNF: implicaciones para la memoria y trastornos neurodegenerativos"

SANUM 2025, 9(3) 104-115

AUTORES

Yorlany Flores Pérez

Fga. Departamento de Fonoaudiología, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.

Ivan Alejandro Erazo

Paredes M.D- Egresado, Fundación Universitaria San Martín, Pasto, Residente de Medicina Familiar, Institución Universitaria Autónoma de las Américas sede Pereira, Colombia. <https://orcid.org/0009-0003-2623-3072>

Jonathan Alexander

Cerón López M.D- Egresado, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0004-8244-4031>

Carolina Salguero

Biol. PhD en biología molecular y celular de la Universidad de Harvard, MD Anderson Cancer Center- Líder Científico senior de investigación clínica en ensayos fase I/II. Houston, Texas, Estados Unidos.

Jhan Sebastián Saavedra

Torres MD- M. Sc. – Integrante de la Corporación Del Laboratorio al Campo, Grupo de Investigación en Salud (GIS), Universidad del Cauca, Popayán, Colombia. <https://orcid.org/0009-0002-3643-1737>

Resumen

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) es fundamental para la salud del cerebro, ya que regula la plasticidad sináptica y contribuye a la supervivencia y mantenimiento de las neuronas, siendo crucial para la memoria y la función cognitiva. Este tema es especialmente relevante debido a la asociación de niveles bajos de BDNF con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, y con el deterioro cognitivo relacionado con el envejecimiento. La presente revisión se propone analizar el papel del BDNF en la neurodegeneración y explorar intervenciones que puedan aumentar sus niveles para promover un envejecimiento saludable. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos reconocidas, como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando términos clave como "Brain-Derived Neurotrophic Factor", "BDNF signaling", "TrkB" y "neuroplasticity". Se seleccionaron estudios publicados en inglés y español, disponibles en texto completo, que abordaran aspectos moleculares, clínicos y terapéuticos del BDNF en contextos de neurodegeneración, sedentarismo y envejecimiento. Los principales hallazgos indican que la disminución de BDNF se vincula estrechamente con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, mientras que intervenciones como el ejercicio físico y la estimulación cognitiva pueden mejorar significativamente su expresión, favoreciendo la conectividad neuronal y la función cognitiva. En conclusión, el BDNF se posiciona como un objetivo terapéutico prometedor para contrarrestar el deterioro cerebral y mejorar la calidad de vida en el envejecimiento.

Palabras clave:

Factor Neurotrófico Derivado del Encéfalo;
Trastornos Heredodegenerativos del Sistema Nervioso;
Envejecimiento;
Neuroplasticidad;
Trastornos Cognitivos.

Exercise, sedentarism, and their impact on bdnf levels: implications for memory and neurodegenerative disorders

Abstract


Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is fundamental to brain health, as it regulates synaptic plasticity and supports neuronal survival and maintenance, playing a crucial role in memory and cognitive function. This topic is particularly significant given the association between low BDNF levels and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as cognitive decline linked to aging. This review aims to analyze the role of BDNF in neurodegeneration and explore interventions that may enhance its levels to promote healthy aging. To achieve this, a systematic literature search was conducted in recognized databases including PubMed, Scopus, and Web of Science, using key terms such as "Brain-Derived Neurotrophic Factor," "BDNF signaling," "TrkB," and "neuroplasticity." Studies published in English and Spanish, available in full text, were selected if they addressed molecular, clinical, or therapeutic aspects of BDNF in contexts of neurodegeneration, sedentarism, and aging. The main findings indicate that reduced BDNF levels are closely linked with the development of neurodegenerative diseases, while interventions like physical exercise and cognitive stimulation significantly enhance its expression, thereby promoting neuronal connectivity and cognitive function. In conclusion, BDNF emerges as a promising therapeutic target for counteracting brain deterioration and improving quality of life during aging.

Key words:

Brain-Derived Neurotrophic Factor;
Heredodegenerative Disorders, Nervous System;
Aging;
Neuronal Plasticity;
Cognitive Disorders.

Autor de Correspondencia:

Yorlany Flores Pérez

YorlanyFlores@unicauca.edu.co

Tipo de artículo:

Artículo de revisión

Sección:

Neurología clínica
y Medicina

F. recepción: 01-04-2025

F. aceptación: 01-07-2025

DOI: [10.5281/zenodo.15828724](https://doi.org/10.5281/zenodo.15828724)

Introducción

La neuroplasticidad depende del equilibrio molecular entre señales tróficas, actividad sináptica y factores ambientales (1-3). El propósito de esta revisión es destacar el papel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la regulación de la función cognitiva, la plasticidad neuronal y su relevancia clínica en enfermedades neurodegenerativas. Esta temática es especialmente pertinente dada la creciente prevalencia de trastornos cognitivos asociados al envejecimiento y a estilos de vida sedentarios, donde el BDNF ha emergido como un biomarcador y posible diana terapéutica (1,2).

El contexto histórico comienza con el descubrimiento del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la década de 1950, seguido por la identificación del BDNF en 1982 como una neurotrofina clave para la supervivencia de neuronas sensoriales y simpáticas, particularmente en el ganglio de la raíz dorsal (1,2). Las neurotrofinas, que también incluyen NT-3 y NT-4/5, promueven la viabilidad y resistencia de las neuronas al daño (3,4). En este grupo, el BDNF destaca por su papel modulador de neurotransmisores, su participación crítica en el aprendizaje, la memoria y la diferenciación celular (1-3). Se produce principalmente en el hipocampo, pero también está presente en el SNC, intestino y otros tejidos (1-4). Su activación del receptor TrkB induce vías como PI3K/Akt e IRS1/2, esenciales para la función cerebral (3-5). Sin embargo, condiciones patológicas o la inactividad física reducen su expresión y deterioran la neuroplasticidad (1,2).

Los objetivos clave de esta revisión incluyen: (1) describir los mecanismos moleculares de la señalización BDNF/TrkB, (2) evaluar su implicación en enfermedades neurodegenerativas, y (3) analizar intervenciones terapéuticas emergentes. El alcance incluye literatura publicada entre 2003 y 2024, con énfasis en estudios experimentales, clínicos y revisiones relevantes sobre envejecimiento, ejercicio y plasticidad neuronal.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science, empleando los términos: "Brain-Derived Neurotrophic Factor", "BDNF signaling", "TrkB", "neuroplasticity", "cognitive function", "sedentarism" y "exercise", combinados con operadores booleanos para optimizar la precisión. Se seleccionaron artículos en inglés y español, publicados entre 2003 y 2024, en texto completo y con revisión por pares. Los criterios de inclusión abarcaron estudios con enfoque molecular, clínico o terapéutico relacionados con el papel del BDNF en neurodegeneración,

envejecimiento, regulación del apetito y condiciones asociadas al estilo de vida. Se excluyeron cartas al editor, resúmenes de congresos, estudios duplicados o sin metodología clara. La selección se realizó siguiendo las directrices PRISMA, eliminación de duplicados, revisión de títulos/resúmenes y evaluación de textos completos. Finalmente, se incluyeron 51 artículos: 25 investigaciones originales, 22 revisiones narrativas, 1 revisión sistemática con metaanálisis, 2 preprints y 1 artículo metodológico. Esta estrategia permitió integrar evidencia actualizada y de calidad para el análisis del BDNF en la función cerebral y su potencial terapéutico.

Resultados

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) desempeña múltiples funciones en el sistema nervioso central, siendo especialmente abundante en diversas estructuras cerebrales (5,6). Su activación inicia mecanismos de señalización esenciales para la supervivencia celular bajo condiciones fisiológicas, al unirse al receptor TrkB, lo que desencadena una señalización paracrina o autocrina que activa múltiples vías descendentes (6). Este receptor TrkB actúa como una enzima catalítica de alta afinidad para varias neurotrofinas, tales como el BDNF y la neurotrofina-4, factores clave en la promoción de la supervivencia y diferenciación de diversas poblaciones celulares (5,6). La interacción entre el BDNF y el receptor TrkB es fundamental tanto para el funcionamiento normal del cerebro como para la patogénesis de diversas enfermedades neurodegenerativas, incluidas el Alzheimer y otras patologías (5,6). La disminución en los niveles de BDNF se ha relacionado con trastornos como el Parkinson, Alzheimer, esclerosis múltiple y Huntington (5,7).

En particular, la señalización BDNF/TrkB se ha implicado en la formación de la memoria a largo plazo, la potenciación duradera y la plasticidad sináptica en el hipocampo (5,6). La homeostasis energética se mantiene mediante la regulación de la ingesta alimentaria, controlada por diversas señales hormonales y moleculares (8,9). El BDNF es esencial para regular el peso corporal y la ingesta de alimentos. Estudios han demostrado que la infusión intracerebroventricular de BDNF en ratas sometidas a tratamiento clínico para el aumento de peso provoca una supresión del apetito y una pérdida de peso dosis-dependiente (7,10). Asimismo, el sobrepeso se asocia con un estado inflamatorio crónico, factor predisponente para la depresión (8,9,11).

Además, diversos tejidos, incluidos el cerebro, sangre, neuronas, adipocitos y células inmunitarias, son principales sitios de síntesis de esta neurotrofina (12,13). En estudios experimentales, la administración de BDNF (0–6 µg/día) durante 14 días en

ratas Long-Evans redujo significativamente el apetito y produjo una pérdida de peso que persistió tras el periodo de infusión, siendo comparable entre dosis altas y grupos emparejados (12,13).

La deficiencia de BDNF en mamíferos se asocia a elevados niveles de cortisol, envejecimiento y obesidad, comprometiendo la reparación neuronal en el SNC (7,10). Estudios recientes también confirman que BDNF reduce la ingesta alimentaria a través de mecanismos serotoninérgicos en el hipotálamo (11), y su disminución se correlaciona con una capacidad reparadora reducida, promoviendo un estado inflamatorio crónico (10,13). En humanos, se ha identificado una mutación sin sentido en el receptor TrkB, la cual disminuye los niveles de BDNF y se asocia con obesidad severa y menor insulina (10,12).

El ejercicio tiene efectos beneficiosos en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), al promover la expresión de BDNF, lo cual mejora la oxidación de grasas y favorece el desarrollo cognitivo (7,14). Por el contrario, el sedentarismo prolongado reduce los niveles de BDNF, de modo que los pacientes con DM2 pueden experimentar un déficit en su expresión debido a la falta de actividad física, lo que disminuye la protección neuronal (14). La actividad física mejora la conectividad del sistema nervioso, preservando las neuronas y funciones cognitivas, mientras que el sedentarismo puede acelerar el deterioro neuronal (7,14). Con el envejecimiento, el volumen del hipocampo tiende a disminuir, aunque los mecanismos moleculares subyacentes aún se estudian (11).

En modelos animales, el BDNF estimula la proliferación celular en el hipocampo y es crucial para la potenciación a largo plazo y la formación de memoria (8,11,14). En humanos, se observa que los niveles de BDNF en suero y plasma disminuyen con la edad, y estudios post mortem han reportado niveles reducidos en el hipocampo de adultos mayores y en pacientes con Alzheimer y Parkinson (11). Se sugiere que el sedentarismo podría contribuir a una deficiente entrega de BDNF al cerebro, debido a la falta de contracción muscular, favoreciendo la atrofia cerebral y la pérdida de conectividad en rutas metabólicas esenciales (8,9,11). Un estudio examinó los efectos de dos intensidades de ejercicio (alta e intensidad media continua) en personas con diabetes tipo 1, y los resultados indicaron un aumento significativo en los niveles de BDNF sérico tras ambas modalidades (3,4,15).

La actividad física se asocia con mejoras en la salud neurológica en diabéticos, mostrando una respuesta dosis-dependiente en el incremento de BDNF (4,15). En pacientes con diabetes tipo 2, un programa de estimulación eléctrica neuromuscular durante ocho semanas generó mayores incrementos en los niveles plasmáticos de BDNF en comparación con el grupo de control, sugiriendo que el ejercicio protege el sistema nervioso (3,4,15). Se evidencia

que, en reposo, el sistema nervioso, diseñado para el movimiento, se deteriora, favoreciendo la atrofia muscular y neuronal (3,15).

La evidencia en modelos animales de diabetes y en pacientes humanos sugiere que la disminución de factores neurotróficos, incluido el BDNF, contribuye a la patogénesis de la neuropatía periférica diabética (16,17). Factores como NGF, NT-3 y NT-4/5, junto con IGF-1, son esenciales para el desarrollo y mantenimiento de las neuronas periféricas (16,18). Aunque estos factores pueden mejorar la degeneración nerviosa, la combinación de diabetes y sedentarismo se asocia a una marcada reducción de los mismos, lo que resulta en déficits motores y sensitivos irreversibles a lo largo de más de dos años (17,18). La señalización de neurotrofinas, incluida la del BDNF y su receptor TrkB, es vital para la supervivencia neuronal y la plasticidad sináptica; en enfermedades como el Alzheimer, su disminución contribuye al deterioro cognitivo progresivo (19,20).

En el contexto del sedentarismo y la obesidad en diabetes, la regulación de la vía BDNF/TrkB se ve comprometida, exacerbando la patología (20). Los cambios en los niveles de BDNF se han relacionado tanto con el envejecimiento normal como con diversas condiciones psiquiátricas, afectando regiones cerebrales críticas para la memoria, como el hipocampo y las áreas parahipocámpales (21,22,23,24). Intervenciones como el ejercicio físico y los tratamientos antidepresivos han demostrado modular la expresión de BDNF, ofreciendo un potencial terapéutico en estados saludables y patológicos. Aunque su regulación en modelos animales y humanos ha aclarado aspectos de su función en el deterioro cognitivo, su papel en la fisiopatología de los síntomas mnemónicos continúa siendo complejo (21,22,23,24). A pesar de su asociación con diversas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, el BDNF puede no ser un biomarcador definitivo debido a su amplia desregulación, aunque ofrece información valiosa sobre la progresión de los trastornos mnemónicos (22,25,26).

Estudios post mortem muestran mayor expresión de BDNF en regiones relacionadas con la memoria, como el hipocampo y la amígdala, y la correlación de su variación; influida por el polimorfismo Val66Met, con el rendimiento cognitivo (23,27,28). Estrategias terapéuticas, que incluyen ejercicio, fluoxetina y entrenamiento cognitivo, han aumentado los niveles de BDNF y mejorado el desempeño en tareas de memoria, subrayando su potencial en el tratamiento de déficits mnemónicos (20,27,28). El aislamiento social temprano en modelos animales, como ratones, se identifica como un factor desencadenante de déficits en la interacción social, replicando características de trastornos neuropsiquiátricos en humanos, tales como el autismo y la esquizofrenia (28,29,30). Este aislamiento, inducido durante períodos críticos

del desarrollo, reduce la sociabilidad, evidenciado por la menor interacción con ratones nuevos comparada con ratones conocidos, y se correlaciona con alteraciones en la función de la microglía, elemento crucial para la homeostasis cerebral y la plasticidad sináptica (31,32,33).

En este contexto, la regulación del BDNF es esencial. En ratones aislados, se observa un incremento en BDNF en áreas clave, como la corteza prefrontal medial (mPFC), implicada en la cognición social y toma de decisiones; este aumento persiste incluso tras la reintegración social, sugiriendo efectos a largo plazo (28,32,34,35). La sobreexpresión de BDNF en la microglía ha inducido déficits similares en el comportamiento social, disminuyendo el tiempo de interacción con nuevos individuos, y se ha observado un desequilibrio en la excitabilidad neuronal de la mPFC, con aumento de señales inhibitorias (sIPSC) y disminución de señales excitatorias (sEPSC) (32,35).

En conclusión, el aislamiento social temprano altera la función microglial y la regulación del BDNF, afectando la plasticidad y función de la corteza prefrontal, lo que conduce a déficits en la sociabilidad (28,34,35,36). Se ha observado que los niveles de BDNF en suero y plasma de ratones son casi idénticos, con concentraciones promedio de aproximadamente 10 pg/mL, cifras significativamente inferiores a las de los humanos, donde los niveles son aproximadamente mil veces mayores. Esta diferencia se explica por el hecho de que, en humanos, las plaquetas son una fuente principal de BDNF, liberándolo durante la coagulación, mientras que en ratones las plaquetas carecen de BDNF, lo que resulta en niveles sanguíneos considerablemente más bajos (37,38,39).

Los estudios en ratones muestran niveles similares en suero y plasma ($p = 0.473$), lo que respalda que, en estos animales, el BDNF no proviene de las plaquetas. Esta diferencia es crucial para interpretar estudios murinos, ya que la ausencia de contribución plaquetaria permite una medición más precisa de BDNF sin la interferencia de su liberación (37,40,41). Además, la validación de la medición de BDNF mediante ELISA, específica para anticuerpos monoclonales contra BDNF, sin interferencia de otras neurotrofinas como NGF o NT3, subraya la importancia de considerar las diferencias entre especies al emplear BDNF como biomarcador en investigaciones neurológicas y psiquiátricas (37,42,43).

Aunque el BDNF posee un considerable potencial terapéutico para trastornos neurodegenerativos, es necesario profundizar en la comprensión de sus funciones y optimizar las tecnologías de administración para lograr tratamientos efectivos y seguros (44,45). Uno de los principales desafíos es su limitada capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica, lo que restringe su eficacia cuando se administra de manera periférica (45,46,47). Para superar este obstáculo, se

investigan estrategias como la administración directa mediante infusión intracerebral o la entrega génica con vectores virales (adenovirus) para introducir el gen de BDNF en áreas específicas del cerebro. Estas técnicas, si bien han mostrado resultados prometedores en modelos animales y ensayos clínicos preliminares, aún enfrentan dificultades relacionadas con el daño tisular y la distribución inadecuada del BDNF en el tejido deseado (45,48).

Además, se están explorando alternativas que incluyen compuestos que estimulan la síntesis y liberación de BDNF o el uso de agonistas del receptor TrkB, como el 7,8-dihidroxi-flavona, aunque estas intervenciones aún requieren mayor investigación para optimizar su eficacia y minimizar efectos secundarios (44,49). El envejecimiento cerebral se asocia con un deterioro progresivo de funciones cognitivas, atribuible en parte a la reducción del volumen cerebral, especialmente en áreas vinculadas a la memoria y al procesamiento cognitivo. Con el envejecimiento, las microglías adoptan un estado proinflamatorio que favorece la neuroinflamación crónica de bajo grado (6,50), mientras que la disminución de la señalización neuronal y astrocítica predispone al cerebro a una mayor vulnerabilidad a la apoptosis, contribuyendo a la pérdida de volumen cerebral y deterioro cognitivo (6,50,51).

Los estudios sugieren que la neuroinflamación, como resultado del envejecimiento, agrava el deterioro cognitivo y reduce la plasticidad cerebral, limitando la capacidad de adaptación del cerebro ante nuevas demandas y afectando la reserva cognitiva. En este contexto, el BDNF es crucial para la regulación de la neuroplasticidad y la supervivencia neuronal. Se ha observado que, en individuos mayores, tanto en el cerebro como en el suero, los niveles de BDNF se reducen, correlacionándose con la pérdida de función cognitiva y una mayor susceptibilidad a enfermedades neurodegenerativas. No obstante, aquellos individuos que mantienen un estilo de vida activo, integrando actividades físicas, sociales y mentales, presentan niveles más elevados de BDNF, lo que sugiere un efecto protector en el envejecimiento cerebral (6,50,51).

Modelos experimentales en animales demuestran que la exposición a ambientes enriquecidos, que promueven la estimulación cognitiva, física y social, puede revertir parcialmente la disminución de BDNF en animales envejecidos. Asimismo, el ejercicio físico regular se asocia con un incremento en los niveles cerebrales de BDNF, mejorando la plasticidad sináptica y la función cognitiva en la vejez. Un estudio en ratones envejecidos heterocigotos para BDNF reveló una capacidad reducida para aprender la extinción del miedo y el aprendizaje condicionado en comparación con ratones jóvenes, sugiriendo que la alteración en la señalización de BDNF podría mediar estos déficits cognitivos (49,50).

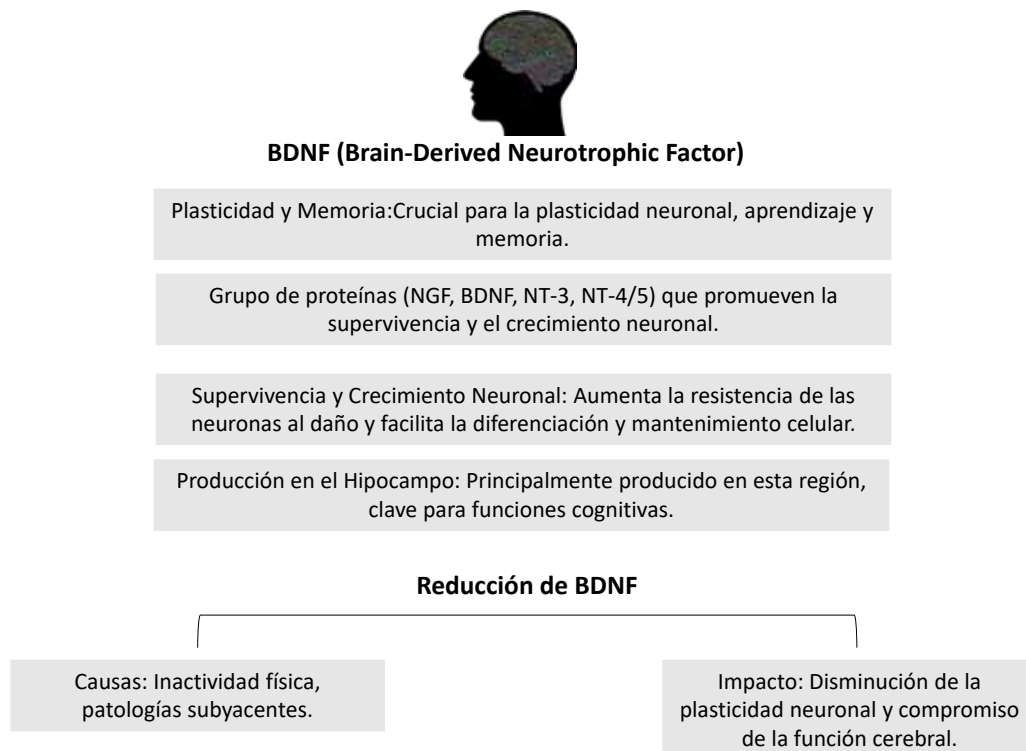


Figura No.1: El BDNF, a través del receptor TrkB, regula supervivencia neuronal, plasticidad sináptica y aprendizaje, afectando funciones cerebrales en patologías. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas **(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (1,2).**

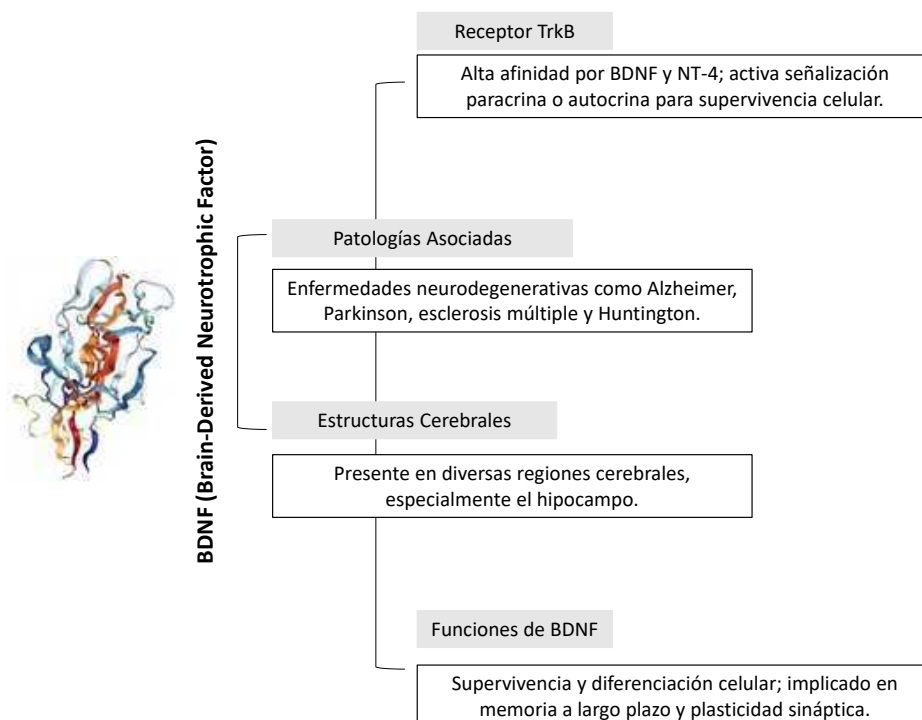


Figura No.2: El BDNF, a través de TrkB, regula funciones cerebrales clave, y su disfunción está vinculada a diversas enfermedades neurodegenerativas. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas **(Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (5,6).**

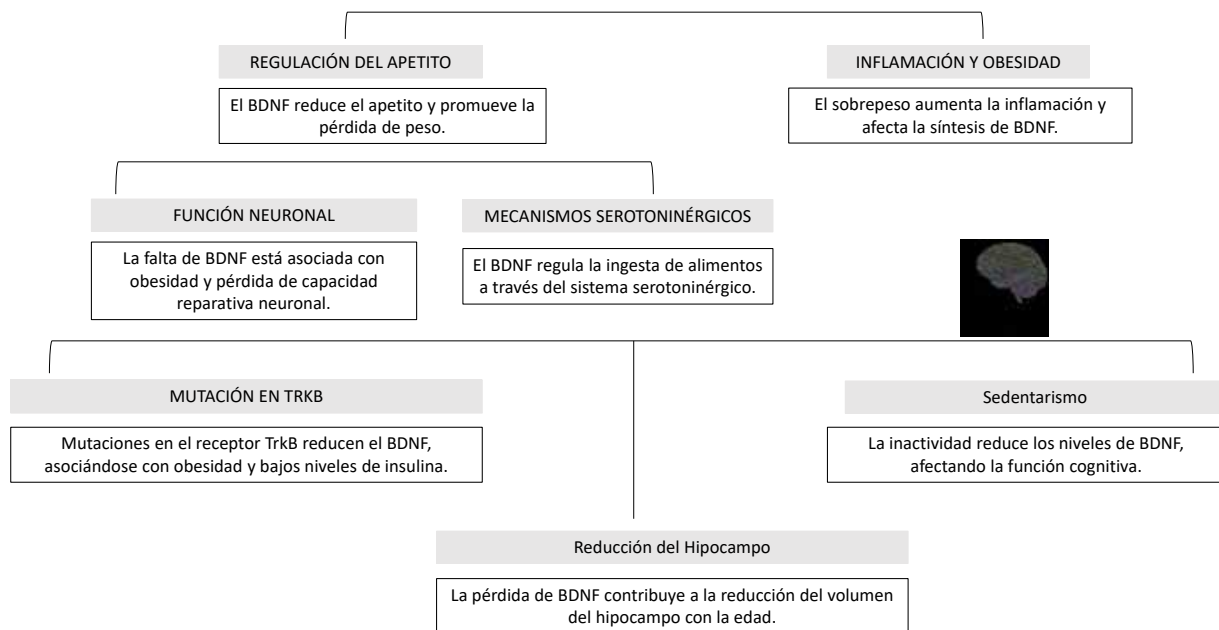


Figura No.3: El BDNF juega un papel esencial en la regulación del apetito, la inflamación, la función neuronal y la prevención de enfermedades neurodegenerativas, siendo influenciado por factores como el sedentarismo, la actividad física y mutaciones genéticas en su receptor TrkB. (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (Elaboración propia de los autores, basada en la revisión exhaustiva de la literatura citada en el manuscrito) Referencias adaptadas (8,9,10,11).

Discusión

Los hallazgos de esta revisión confirman que el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) desempeña un papel central en la regulación de la neuroplasticidad, la memoria y la supervivencia neuronal. Su disminución se vincula con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson y la esclerosis múltiple, así como con trastornos cognitivos relacionados con el envejecimiento. El ejercicio físico emerge como una de las estrategias más eficaces para aumentar los niveles de BDNF, mientras que el sedentarismo, la obesidad y la diabetes los reducen significativamente, comprometiendo la salud cerebral.

Sin embargo, esta revisión presenta limitaciones. La mayoría de los estudios analizados son experimentales o preclínicos, lo que restringe su aplicabilidad directa a humanos. Además, existe una heterogeneidad metodológica considerable entre investigaciones, tanto en las técnicas de medición de BDNF como en los diseños experimentales.

Pese a estas limitaciones, los resultados permiten establecer una conexión sólida entre los niveles de BDNF y la función cognitiva, abriendo

interrogantes relevantes sobre cómo potenciar sus efectos mediante intervenciones combinadas. También se evidencia la necesidad de superar obstáculos técnicos, como la baja biodisponibilidad de BDNF por vía periférica y las dificultades para cruzar la barrera hematoencefálica.

En términos prácticos y teóricos, esta revisión respalda el uso del BDNF como biomarcador potencial de salud neurológica y sugiere que futuras estrategias deben integrar enfoques moleculares, conductuales y tecnológicos para combatir el deterioro cognitivo.

Discussion

The findings of this review confirm that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays a central role in regulating neuroplasticity, memory, and neuronal survival. Reduced BDNF levels are strongly associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, and multiple sclerosis, as well as with cognitive disorders linked to aging. Physical exercise emerges as one of the most effective strategies to increase BDNF levels,

whereas sedentary behavior, obesity, and diabetes significantly reduce them, thereby compromising brain health.

However, this review presents certain limitations. Most of the analyzed studies are experimental or preclinical, which restricts their direct applicability to human populations. Moreover, there is considerable methodological heterogeneity across studies, both in BDNF quantification techniques and experimental designs.

Despite these limitations, the results establish a solid connection between BDNF levels and cognitive function, raising important questions about how to enhance its effects through combined interventions. Technical challenges also persist, such as BDNF's low peripheral bioavailability and limited ability to cross the blood-brain barrier.

In both practical and theoretical terms, this review supports the use of BDNF as a potential biomarker of neurological health and suggests that future strategies should integrate molecular, behavioral, and technological approaches to mitigate cognitive decline.

Conclusiones

Esta revisión destaca que el BDNF es esencial para la neuroplasticidad y la salud cognitiva, actuando como un regulador clave en procesos de memoria, aprendizaje y reparación neuronal. Su disminución se asocia con el envejecimiento cerebral, enfermedades neurodegenerativas y condiciones como la obesidad o la inactividad física.

Las preguntas clave planteadas han sido respondidas, el BDNF influye directamente en la función cognitiva; su deficiencia agrava el deterioro asociado al envejecimiento; y tanto el ejercicio como algunas estrategias farmacológicas pueden modular sus niveles. Sin embargo, persisten barreras terapéuticas, especialmente en lo referente a su administración clínica.

Se sugiere impulsar investigaciones multicéntricas que evalúen combinaciones de intervención física y farmacológica, así como mejorar los sistemas de entrega de BDNF o sus agonistas. A largo plazo, el fortalecimiento del BDNF podría convertirse en una estrategia efectiva para prevenir o ralentizar enfermedades neurocognitivas, especialmente en poblaciones vulnerables o con factores de riesgo metabólicos.

Conclusions

This review emphasizes that BDNF is essential for neuroplasticity and cognitive health, acting as a key regulator in memory, learning, and neuronal repair processes. Its decline is closely associated with brain aging, neurodegenerative diseases, and conditions such as obesity or physical inactivity.

The core questions posed were addressed: BDNF directly influences cognitive performance; its deficiency exacerbates age-related decline; and both exercise and selected pharmacological strategies can modulate its levels. Nevertheless, therapeutic barriers remain, particularly regarding its clinical delivery.

Future research should prioritize multicenter studies assessing combined physical and pharmacological interventions, as well as advances in BDNF or TrkB agonist delivery systems. In the long term, strengthening BDNF signaling could emerge as an effective strategy to prevent or slow neurocognitive disorders, particularly in vulnerable populations or those with metabolic risk factors.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron apoyo financiero para la realización de la investigación ni para la publicación del presente artículo.

Derechos y permisos

Se han gestionado las reimpresiones y permisos correspondientes con la revista SANUM científico-sanitaria.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que la investigación se llevó a cabo sin vínculos comerciales o financieros que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración sobre Inteligencias Artificial Generativa

Los autores declaran que no se utilizó ninguna herramienta de inteligencia artificial generativa durante la concepción, redacción, análisis o edición

de este manuscrito. Todo el contenido, incluyendo el desarrollo conceptual, la estructura editorial y la redacción final, fue elaborado exclusivamente por los autores humanos. Esta declaración se realiza en cumplimiento con las directrices establecidas por Nature, Elsevier, Springer, ICMJE y COPE.

Declaración de contribuciones de autoría

YFP: Búsqueda bibliográfica, curación de datos, redacción del borrador original, organización estructural del manuscrito.

IAEP: Investigación documental, análisis clínico de literatura, integración de fuentes sobre ejercicio y neuroplasticidad, redacción preliminar.

JACL: Revisión crítica de resultados, análisis de implicaciones neurológicas, ajuste del enfoque clínico, edición de contenido.

CS: Supervisión científica, validación metodológica, revisión experta en biología molecular, redacción – revisión final y edición técnica.

JSST: Conceptualización general del artículo, integración de enfoques interdisciplinarios, validación de fuentes, revisión crítica y edición final, supervisión académica del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived Neurotrophic Factor. Growth Factors [Internet]. 2004 Sep [cited 2023 Dec 16];22(3):123. Available from: /pmc/articles/PMC2504526/
2. Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. Neuroimage. 2010;51:943–951. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004.
3. Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Diabetes. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 16];21(3). Available from: /pmc/articles/PMC7037992/
4. Apfel SC. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. Eur Neurol [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 16];41 Suppl 1(SUPPL. 1):27–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10023126/>
5. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Arch Med Sci [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2023 Dec 16];11(6):1164. Available from: /pmc/articles/PMC4697050/
6. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Mol Neurobiol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Dec 16];56(5):3295. Available from: /pmc/articles/PMC6476855/
7. Mohammadi A, Amooeian VG, Rashidi E. Dysfunction in Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling Pathway and Susceptibility to Schizophrenia, Parkinson's and Alzheimer's Diseases. Curr Gene Ther [Internet]. 2018 Mar 7 [cited 2023 Dec 16];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29512462/>
8. Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sánchez C, Estévez-López F, Muñoz NE, Mora-Gonzalez J, Migueles JH, et al. Role of Physical Activity and Sedentary Behavior in the Mental Health of Preschoolers, Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sport Med 2019 499 [Internet]. 2019 Apr 16 [cited 2023 Dec 16];49(9):1383–410. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40279-019-01099-5>
9. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in Sedentary Behavior Among the US Population, 2001-2016. JAMA [Internet]. 2019 Apr 23 [cited 2023 Dec 16];321(16):1587–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31012934/>
10. Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol Metab. 2014 Feb 1;25(2):89–98.
11. Felin Fochesatto C, Brand C, Menezes F, Cristi-Montero C, Araujo Gaya AC, Leite N, et al. Sedentary time play a moderator role in the relationship between physical fitness and brain-derived neurotrophic factor in children: A pilot study. J Exerc Sci Fit. 2023 Jan 1;21(1):119–24.
12. Kong D, Tong Q, Ye C, Koda S, Fuller PM, Krasnes MJ, et al. GABAergic RIP-Cre Neurons in the Arcuate Nucleus Selectively Regulate Energy

- Expenditure. *Cell*. 2012 Oct 26;151(3):645–57.
13. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Wellman CL. Characteristics of BDNF-induced weight loss. *Exp Neurol*. 1995 Feb 1;131(2):229–38.
14. Júdice PB, Magalhães JP, Hetherington-Rauth M, Correia IR, Sardinha LB. Sedentary patterns are associated with BDNF in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 16];121(3):871–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-020-04568-2>
15. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Piacentini F, Berthoin S, et al. BDNF, IGF-I, Glucose and Insulin during Continuous and Interval Exercise in Type 1 Diabetes. *Int J Sports Med* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2023 Dec 16];36(12):955–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26212245/>
16. Apfel SC. Neurotrophic factors in peripheral neuropathies: therapeutic implications. *Brain Pathol* [Internet]. 1999 [cited 2023 Dec 16];9(2):393–413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10219753/>
17. McMahon SB, Priestley J V. Peripheral neuropathies and neurotrophic factors: animal models and clinical perspectives. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 1995 [cited 2023 Dec 16];5(5):616–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8580713/>
18. Apfel SC. Neurotrophic Factors and Diabetic Peripheral Neuropathy. *Eur Neurol* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2023 Dec 16];41(Suppl. 1):27–34. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000052077>
19. Qian Z, Li B, Meng X, Liao J, Wang G, Li Y, et al. Inhibition of asparagine endopeptidase (AEP) effectively treats sporadic Alzheimer's disease in mice. *Neuropsychopharmacol* 2023 [Internet]. 2023 Nov 29 [cited 2023 Dec 16];1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-023-01774-2>
20. Xia Y, Wang ZH, Liu P, Edgington-Mitchell L, Liu X, Wang XC, et al. TrkB receptor cleavage by delta-secretase abolishes its phosphorylation of APP, aggravating Alzheimer's disease pathologies. *Mol Psychiatry* 2020 267 [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2023 Dec 16];26(7):2943–63. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-00863-8>
21. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. *Front Cell Neurosci*. 2019 Aug 7;13:363. doi: 10.3389/fncel.2019.00363. PMID: 31440144; PMCID: PMC6692714.
22. Radbakhsh S, Butler AE, Moallem SA, Sahebkar A. The Effects of Curcumin on Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression in Neurodegenerative Disorders. *Curr Med Chem*. 2024;31(36):5937–5952. doi: 10.2174/0929867330666230602145817. PMID: 37278037.
23. E Dief A, M Samy D, I Dowedar F. Impact of exercise and vitamin B1 intake on hippocampal brain-derived neurotrophic factor and spatial memory performance in a rat model of stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61(1):1–7. doi: 10.3177/jnsv.61.1. PMID: 25994133.
24. Abbott PW, Gumusoglu SB, Bittle J, Beversdorf DQ, Stevens HE. Prenatal stress and genetic risk: How prenatal stress interacts with genetics to alter risk for psychiatric illness. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Apr;90:9–21. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.01.019. Epub 2018 Feb 3. PMID: 29407514.
25. Pluchino N, Russo M, Santoro AN, Litta P, Cela V, Genazzani AR. Steroid hormones and BDNF. *Neuroscience*. 2013 Jun 3;239:271–9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.025. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23380505.
26. El Hayek L, Khalifeh M, Zibara V, Abi Assaad R, Emmanuel N, Karnib N, El-Ghandour R, Nasrallah P, Bilen M, Ibrahim P, Younes J, Abou Haidar E, Barmo N, Jabre V, Stephan JS, Sleiman SF. Lactate Mediates the Effects of Exercise on Learning and Memory through SIRT1-Dependent Activation of Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *J Neurosci*. 2019 Mar 27;39(13):2369–2382. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30692222; PMCID: PMC6435829.
27. Katoh-Semba R, Semba R, Takeuchi IK, Kato K. Age-related changes in levels of brain-derived neurotrophic factor in selected brain regions of rats, normal mice and senescence-accelerated mice: a comparison to those of nerve growth factor and neurotrophin-3. *Neurosci Res*. 1998 Jul;31(3):227–34. doi: 10.1016/s0168-0102(98)00040-6. PMID: 9809668.

28. Silva-Peña D, García-Marchena N, Alén F, Araos P, Rivera P, Vargas A, García-Fernández MI, Martín-Velasco AI, Villanúa MÁ, Castilla-Ortega E, Santín L, Pavón FJ, Serrano A, Rubio G, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J. Alcohol-induced cognitive deficits are associated with decreased circulating levels of the neurotrophin BDNF in humans and rats. *Addict Biol.* 2019 Sep;24(5):1019-1033. doi: 10.1111/adb.12668. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30277635.
29. Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, Ouji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka KF, Hiroi N, Makinodan M. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Mol Psychiatry.* 2024 May;29(5):1338-1349. doi: 10.1038/s41380-024-02413-y. Epub 2024 Jan 19. PMID: 38243072; PMCID: PMC11189755.
30. Makinodan M, Komori T, Okamura K, Ikehara M, Yamamuro K, Endo N, Okumura K, Yamauchi T, Ikawa D, Ouji-Sageshima N, Toritsuka M, Takada R, Kayashima Y, Ishida R, Mori Y, Kamikawa K, Noriyama Y, Nishi Y, Ito T, Saito Y, Nishi M, Kishimoto T, Tanaka K, Hiroi N. Brain-derived neurotrophic factor from microglia regulates neuronal development in the medial prefrontal cortex and its associated social behavior. *Res Sq [Preprint].* 2023 Jun 30;rs.3.rs-3094335. doi: 10.21203/rs.3.rs-3094335/v1. Update in: *Mol Psychiatry.* 2024 May;29(5):1338-1349. doi: 10.1038/s41380-024-02413-y. PMID: 37461488; PMCID: PMC10350236.
31. Gomes MGS, Tractenberg SG, Orso R, Viola TW, Grassi-Oliveira R. Sex differences in risk behavior parameters in adolescent mice: Relationship with brain-derived neurotrophic factor in the medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett.* 2022 Jan 1;766:136339. doi: 10.1016/j.neulet.2021.136339. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34762979.
32. Haun HL, Griffin WC, Lopez MF, Solomon MG, Mulholland PJ, Woodward JJ, McGinty JF, Ron D, Becker HC. Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in medial prefrontal cortex selectively reduces excessive drinking in ethanol dependent mice. *Neuropharmacology.* 2018 Sep 15;140:35-42. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.07.031. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30056122; PMCID: PMC6113096.
33. Prowse N, Hayley S. Microglia and BDNF at the crossroads of stressor related disorders: Towards a unique trophic phenotype. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Dec;131:135-163. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.09.018. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34537262.
34. Ninan I. Synaptic regulation of affective behaviors; role of BDNF. *Neuropharmacology.* 2014 Jan;76 Pt C(0 0):684-95. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.011. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23747574; PMCID: PMC3825795.
35. Al Omran AJ, Shao AS, Watanabe S, Zhang Z, Zhang J, Xue C, Watanabe J, Davies DL, Shao XM, Liang J. Social isolation induces neuroinflammation and microglia overactivation, while dihydromyricetin prevents and improves them. *J Neuroinflammation.* 2022 Jan 4;19(1):2. doi: 10.1186/s12974-021-02368-9. PMID: 34983568; PMCID: PMC8724741.
36. Al Omran AJ, Shao AS, Watanabe S, Zhang Z, Zhang J, Xue C, Watanabe J, Davies DL, Shao XM, Liang J. Social Isolation Induces Neuroinflammation And Microglia Overactivation, While Dihydromyricetin Prevents And Improves Them. *Res Sq [Preprint].* 2021 Oct 1;rs.3.rs-923871. doi: 10.21203/rs.3.rs-923871/v1. Update in: *J Neuroinflammation.* 2022 Jan 4;19(1):2. doi: 10.1186/s12974-021-02368-9. PMID: 34611661; PMCID: PMC8491854.
37. Want A, Morgan JE, Barde YA. Brain-derived neurotrophic factor measurements in mouse serum and plasma using a sensitive and specific enzyme-linked immunosorbent assay. *Sci Rep.* 2023 May 12;13(1):7740. doi: 10.1038/s41598-023-34262-0. PMID: 37173369; PMCID: PMC10182034.
38. Karege F, Bondolfi G, Gervasoni N, Schwald M, Aubry JM, Bertschy G. Low brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. *Biol Psychiatry.*

2005 May 1;57(9):1068-72. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.008. PMID: 15860348.

39. Radka SF, Holst PA, Fritsche M, Altar CA. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. *Brain Res.* 1996 Feb 12;709(1):122-301. doi: 10.1016/0006-8993(95)01321-0. PMID: 8869564.
40. Elfving B, Plougmann PH, Wegener G. Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions. *J Neurosci Methods.* 2010 Mar 15;187(1):73-7. doi: 10.1016/j.jneumeth.2009.12.017. Epub 2010 Jan 5. PMID: 20043947.
41. Ciszowski K, Gomółka E, Gawlikowski T, Szpak D, Potoczek A, Boba M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) blood levels in patients with acute carbon monoxide poisoning - a preliminary observations. *Przegl Lek.* 2016;73(8):552-9. PMID: 29677430.
42. Oddone F, Roberti G, Micera A, Busanello A, Bonini S, Quaranta L, Agnifili L, Manni G. Exploring Serum Levels of Brain Derived Neurotrophic Factor and Nerve Growth Factor Across Glaucoma Stages. *PLoS One.* 2017 Jan 9;12(1):e0168565. doi: 10.1371/journal.pone.0168565. PMID: 28068360; PMCID: PMC5221757.
43. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 19;19(11):3650. doi: 10.3390/ijms19113650. PMID: 30463271; PMCID: PMC6274766.
44. Ibrahim AM, Chauhan L, Bhardwaj A, Sharma A, Fayaz F, Kumar B, Alhashmi M, AlHajri N, Alam MS, Potttoo FH. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Neurodegenerative Disorders. *Biomedicines.* 2022 May 16;10(5):1143. doi: 10.3390/biomedicines10051143. PMID: 35625880; PMCID: PMC9138678.
45. Lessmann V. Neurotrophin-dependent modulation of glutamatergic synaptic transmission in the mammalian CNS. *Gen Pharmacol.* 1998 Nov;31(5):667-74. doi: 10.1016/s0306-3623(98)00190-6. PMID: 9809461.
46. Antonijevic M, Dallemagne P, Rochais C. Indirect influence on the BDNF/TrkB receptor signaling pathway via GPCRs, an emerging strategy in the treatment of neurodegenerative disorders. *Med Res Rev.* 2025 Jan;45(1):274-310. doi: 10.1002/med.22075. Epub 2024 Aug 24. PMID: 39180386.
47. Dalal R, Djakiew D. Molecular characterization of neurotrophin expression and the corresponding tropomyosin receptor kinases (trks) in epithelial and stromal cells of the human prostate. *Mol Cell Endocrinol.* 1997 Oct 31;134(1):15-22. doi: 10.1016/s0303-7207(97)00165-2. PMID: 9406845.
48. Azman KF, Zakaria R. Recent Advances on the Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 19;23(12):6827. doi: 10.3390/ijms23126827. PMID: 35743271; PMCID: PMC9224343.
49. Sharma V, Singh TG, Kaur A, Mannan A, Dhimman S. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochem Res.* 2023 Feb;48(2):317-339. doi: 10.1007/s11064-022-03755-1. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36308619.
50. Kalpouzos G, Chételat G, Baron JC, et al. Voxel-based mapping of brain gray matter volume and glucose metabolism profiles in normal aging. *Neurobiol Aging.* 2009;30:112-124. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.019.
51. Tisserand DJ. A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex.* 2004;14:966-973. doi: 10.1093/cercor/bhh057.