



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-
Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2015/2016

Campus Universitario di Savona

Gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario

Candidato:

Luca Bernier

Relatore:

Andrea Polli

SOMMARIO

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
<i>Immunità innata e adattiva</i>	6
<i>Il sistema immunitario e l'esercizio fisico prolungato</i>	8
MATERIALI E METODI	11
<i>Criteri di elegibilità</i>	11
<i>Fonti di ricerca</i>	11
<i>Selezione degli studi</i>	13
<i>Estrazione dei risultati</i>	13
<i>Definizione del rischio di bias degli studi inclusi</i>	13
RISULTATI	15
<i>Risultati della ricerca</i>	15
<i>Studi inclusi</i>	16
<i>Misure di outcomes</i>	16
<i>Modalità d'intervento</i>	16
<i>Follow-up</i>	17
<i>Rischio di bias degli studi inclusi</i>	17
Randomizzazione e allocazione	17
Cecità	17
Dati incompleti e reporting selettivo	17
Altre fonti di bias	18
<i>Effetto degli interventi</i>	20
Leucociti	20
URTI e Immunoglobuline	22
Citochine	24
<i>Studi esclusi</i>	25
DISCUSSIONE	36
<i>Linfociti T e B</i>	36
<i>Cellule NK</i>	38
<i>Neutrofili</i>	38
<i>URTI e Immunoglobuline</i>	39
<i>Citochine</i>	40
<i>Considerazioni sugli studi inclusi</i>	41
CONCLUSIONI	42
APPENDICI	44
<i>Appendice I: Valutazione rischio di bias negli studi inclusi.</i>	44
<i>Appendice II: caratteristiche degli studi esclusi</i>	53
BIBLIOGRAFIA	54

ABSTRACT

Background: Il sistema immunitario è interessato da differenti tipologie di stressors sia psicologiche che fisiologiche, e l'attività fisica è considerata come uno di quei fattori che possono influenzarne lo stato e la funzione.

Diversi studi hanno riscontrato come l'esercizio fisico regolare ad intensità moderata sia in grado di determinare numerosi e differenti effetti positivi sul sistema immunitario. Questo, ha fornito prove sul fatto che l'attività regolare moderata sia in grado di migliorare o almeno mantenere l'immunità durante il corso della vita.

Obiettivi: Considerando la grande quantità di letteratura prodotta sull'argomento, questa revisione sistematica si propone lo scopo di indagare le evidenze scientifiche disponibili, in modo da determinare e sintetizzare le risposte del sistema immunitario all'esercizio fisico aerobico a medio lungo termine nella popolazione sana.

Metodi: La ricerca è stata effettuata nelle banche date MEDLINE, The Cochrane Library e Web Of Science. Sono stati inclusi RCT che valutassero gli effetti dell'esercizio aerobico moderato a medio-lungo termine sugli outcome immunitari in una popolazione sana, non sportiva senza limiti di età. Sugli studi inclusi in revisione è stata fatta la valutazione inerente ai rischi di bias, in linea con gli standard raccomandati dal *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Version 2011).

Risultati: La ricerca inizialmente ha prodotto un totale di 6318 articoli. La selezione avvenuta inizialmente sulla base di titolo e abstract e successivamente dalla lettura del full-text, previa eliminazione dei duplicati, ha portato all'inclusione di sedici articoli nella sintesi qualitativa della revisione.

Conclusioni: Differenti sono gli aspetti positivi sulla funzione immunitaria riportati dagli studi analizzati. Tuttavia non è possibile giungere ad una risposta univoca sia per i limiti individuati negli studi analizzati, sia perché i meccanismi con cui l'esercizio influisce sul sistema immunitario non sono ancora del tutto noti.

L'individuazione di una "dose" ottimale d'esercizio, in grado di indurre cambiamenti significativi sul sistema immunitario nella popolazione sana, consentirebbe di produrre lavori in letteratura con caratteristiche simili consentendo di ottenere risposte più chiare e concrete in merito all'effetto dell'esercizio aerobico a medio-lungo termine sul sistema immunitario

INTRODUZIONE

Immunità innata e adattiva

Il sistema immunitario è un network complesso di cellule e molecole che agiscono in modo da proteggere l'ospite dall'attacco di microorganismi, prevenire malattie e facilitarne i processi di guarigione. Viene generalmente suddiviso in due branche, immunità innata (naturale, non specifica) e adattiva (ripetitiva, specifica).¹

L'immunità innata è la prima linea di difesa contro i patogeni ed è strettamente coinvolta nel danno tissutale, nella riparazione e rimodellamento. La maggior differenza tra l'immunità innata e quella adattiva è che la prima non si rinforza in seguito ad esposizioni ripetute (non ha una funzione di memoria), inoltre le risposte dell'immunità innata sono meno specifiche nel riconoscimento dell'agente patogeno.

Le principali cellule dell'immunità innata sono i neutrofili che costituiscono la prima linea di difesa contro le infezioni batteriche, le cellule dendritiche che coordinano le risposte immunitarie, i macrofagi che hanno una funzione fagocitaria, regolatoria e di presentazione dell'antigene e le cellule NK che riconoscono le cellule ospite alterate (per esempio infettate o trasformate dall'azione di un virus).

L'immunità adattiva è invece disegnata per combattere le infezioni prevenendo la colonizzazione di patogeni e distruggendo i microorganismi in grado di penetrare le difese naturali dell'organismo. Nella maggior parte dei casi la risposta viene iniziata attraverso la presentazione dell'antigene ai linfociti T helper all'interno del sito di legame peptidico del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC II) da parte delle cellule presentanti l'antigene (APC); questo meccanismo è alla base della risposta immunitaria cellulo-mediata di cui i linfociti T CD4+ sono i principali attori, capaci di indirizzarne e orchestrarne i processi successivi.

I cloni delle cellule T helper vengono divisi in due fenotipi principali, cellule di tipo 1 (Th1) e tipo 2 (Th2), a seconda delle citochine che producono e rilasciano.

Le cellule Th1 giocano un ruolo importante nella difesa contro i patogeni intracellulari, come ad esempio i virus, ed il rilascio delle citochine interferon- γ (INF- γ) e dell'interleuchina-2 (IL-2) stimolano l'attivazione delle cellule T e la proliferazione dei cloni delle cellule effettrici. Vengono inoltre generate anche le cellule T di memoria, che consentono una risposta secondaria rapida in seguito ad una successiva esposizione allo stesso antigene.

Le cellule Th2 rilasciano le citochine IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13 e sono coinvolte nella protezione contro i parassiti extracellulari e nella stimolazione dell'immunità umorale (produzione di anticorpi ed altri fattori solubili che circolano nel sangue e in altri fluidi corporei). Dunque, le citochine rilasciate dalle cellule Th2 sono in grado di attivare i linfociti B, portando alla proliferazione e differenziazione in cellule di memoria e del plasma (sebbene alcuni antigeni possano attivare le cellule B indipendentemente dalle cellule CD4+).

Le cellule del plasma sono in grado di secernere un alto numero di immunoglobuline (Ig) o di anticorpi specifici nei confronti dell'antigene che ha iniziato la risposta.

Anche i linfociti T CD8+ presentano una classe Th1 e Th2 a seconda di quali citochine rilasciano, ma tuttavia il significato funzionale di queste cellule non è ancora chiaro.

Un ulteriore tipo di cellule T, sono le cellule T regolatrici (Tregs) che esprimono il fenotipo CD4+CD25+ e sono in grado di reprimere l'attività funzionale dei linfociti attraverso meccanismi che coinvolgono la secrezione di citochine, tra cui IL-10 e TGF- β 1. ²

Sebbene il sistema immunitario venga suddiviso in queste due branche, rendendone più semplice la comprensione, va sottolineato che sono inestricabilmente collegate tra di loro nell'organizzare la risposta immunitaria. ¹

Il sistema immunitario e l'esercizio fisico prolungato

L'esercizio fisico regolare è una forma di attività associata ad un aumento della speranza di vita ad una riduzione del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, diabete, sindromi metaboliche, ipertensione, infezioni e cancro.¹

Il sistema immunitario è interessato da differenti tipologie di stressors sia psicologiche che fisiologiche, e l'attività fisica è considerata come uno di quei fattori che possono influenzarne lo stato e la funzione.³

Una proposta sulla relazione tra attività fisica e sistema immunitario è quella basata sul modello "open window". Una singola sessione d'esercizio è associata ad un'iniziale aumento della funzione immunitaria seguita da un periodo transitorio di immunodepressione che può durare per 3-72h dopo l'iniziale sessione d'esercizio (anche se nella maggior parte dei casi la funzione immunitaria è ristabilita entro le 24h). Ripetute sessioni d'esercizio eseguite senza un adeguato recupero prolungano questa "open window" determinando un aumento nella transitoria depressione dell'immunità, che può risultare in uno stato cronico di immunodepressione. Questo modello inizialmente applicato solo nel contesto delle infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI) è stato esteso a tutti gli effetti che l'attività fisica ha su una varietà di condizioni cliniche associate ad un'alterazione del sistema immunitario^{1,2}

L'esercizio regolare ha il potenziale di esercitare sia effetti positivi che deleteri sulla normale funzionalità del sistema immunitario. Gli studi che si sono occupati degli effetti dell'esercizio cronico sul sistema immunitario si sono principalmente concentrati su atleti e anziani con lo scopo di accertare il declino del sistema immunitario dovuto ad un allenamento eccessivo, oppure per identificare i fattori che migliorano l'immunità negli anziani o negli immunocompromessi in seguito ad un esercizio regolare ad intensità moderata.¹

Infatti, studi su individui affetti da cancro⁴, obesi⁵ e affetti da HIV⁶ hanno riportato effetti positivi dell'esercizio sul sistema immunitario.

In contrasto, è stato però evidenziato che un esercizio eccessivo e prolungato può danneggiare il DNA⁷ e favorire l'apoptosi dei linfociti⁸, determinare una riduzione nell'attività delle cellule NK⁹ e nella secrezione dell'immunoglobuline

SIgA, prima linea di difesa del sistema immunitario mucosale contro i patogeni. Diversi studi in letteratura hanno evidenziato l'associazione tra URTI, basse concentrazioni e valori di secrezione di SIgA in atleti di alto livello sottoposti a periodi di allenamento intensivo². Sempre in atleti è stato osservato che un allenamento intensivo prolungato può determinare una riduzione nella proliferazione delle cellule T¹⁰, nel numero di cellule T di tipo 1 circolanti¹¹. Atleti impegnati in periodi prolungati di allenamento intenso possono esibire una ridotta funzionalità delle cellule T². Questi cambiamenti non sono indicativi di una deficienza clinica immunitaria, tuttavia possono determinare una maggior suscettibilità degli atleti ad infezioni durante i periodi di allenamento intensivo¹. Per quanto riguarda l'esercizio fisico regolare ad intensità moderata numerosi e differenti sono gli effetti positivi attribuiti: un' aumentata risposta ai vaccini^{12,13}, una riduzione nel numero delle cellule T esauste/ senescenti¹⁴, un' aumentata proliferazione delle cellule T^{15,16}, una riduzione nei livelli delle citochine pro-infiammatorie in circolazione¹⁷, un' aumentata attività fagocitaria da parte dei neutrofili¹⁷, una riduzione della risposta infiammatoria alla minaccia batterica¹⁸, un aumento dell'attività citotossica delle cellule NK^{4,15,19}, un' aumentata produzione dell'IL-2²⁰ ed un aumento nelle SIgA che può contribuire ad una ridotta suscettibilità alle URTI²¹.

Tutti questi aspetti indicano che l'attività regolare moderata sia in grado di migliorare o almeno mantenere l'immunità durante il corso della vita^{3,22}.

Ci sono, tuttavia, discrepanze tra gli studi longitudinali e quelli che hanno utilizzato un disegno cross-sectional per confrontare gli effetti dell'esercizio sul sistema immunitario tra individui fisicamente attivi con soggetti sedentari. Mentre le differenze positive in molti parametri della funzione immunitaria tra individui alleanti e non allenati sono evidenti, spesso gli interventi di allenamento cui sono state sottoposte popolazioni di individui precedentemente sedentari hanno fallito nell'ottenere una modificazione nella funzione immunitaria. Uno degli aspetti comuni è che gli studi siano stati eseguiti su soggetti sedentari ma sani, non è quindi sorprendente che pochi studi abbiano mostrato dei miglioramenti nella funzione immunitaria in questi soggetti²². Tuttavia i miglioramenti ottenuti nella risposta ai vaccini in seguito ad un regime di allenamento ha fornito l'evidenza maggiore che dimostra che la plasticità del

sistema immunitario può essere positivamente influenzato dall'esercizio in persone non patologiche¹².

Considerando la grande quantità di letteratura prodotta in merito a questo argomento e i numerosi e differenti effetti attribuiti all'esercizio, questa revisione sistematica si propone lo scopo di indagare le evidenze scientifiche disponibili, in modo da determinare e sintetizzare quali sono le risposte del sistema immunitario all'esercizio fisico aerobico a medio lungo termine nella popolazione sana.

MATERIALI E METODI

Criteria di eleggibilità

Per assicurare una standardizzazione ed un adeguato modello di strutturazione del lavoro, la revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- analyses. (PRISMA)

Gli studi inclusi nella revisione dovevano rispettare i seguenti criteri di eleggibilità: sono stati presi in considerazione studi che prendevano in considerazione una popolazione sana, non sportiva, senza limiti di età; sono stati esclusi studi che prendevano in considerazione popolazioni di soggetti malati (per esempio: obesità, diabete, HIV, tumori, patologie infiammatorie, osteoporosi).

L'esercizio aerobico è la modalità d'intervento studiata.

Sono stati considerati studi che valutassero gli effetti dell'esercizio sul sistema immunitario sia a breve termine (singola seduta), che a medio e lungo termine (esercizio abituale).

La tipologia di studi presi in considerazione sono Randomized Controlled Trial (RCT), sia con gruppo di controllo attivo che inattivo; come outcomes sono stati presi in considerazione misure di parametri immunologici.

Fonti di ricerca

Gli studi sono stati identificati attraverso una ricerca effettuata dagli autori sui principali database: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web Of Science.

L'ultima ricerca è stata effettuata il giorno 19/12/2016.

Le strategie di ricerca e le stringhe utilizzate nei database elettronici sono riportate nella seguente tabella. (Tabella 1)

Tabella 1: Strategie di ricerca utilizzate nei database di ricerca elettronici

DATABASE	STRATEGIA/STRINGA DI RICERCA
PubMed	<p>((("exercise" OR ("Physical Exertion"[Mesh]) OR ("Physical Education and Training"[Mesh:noexp]) OR ("Motor Activity"[Majr]) OR ("Athletic Performance"[Majr])) AND (("Immune System"[Majr]) OR ("Immune System Phenomena"[Majr]) OR ("Immune System Processes"[Majr]) OR "immune system")) AND "Humans"[Mesh]</p>
Cochrane Central Register of Controlled Trials	<p>#1 MeSH descriptor: [Immune System] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Immune System Processes] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Immune System Phenomena] explode all trees #4 immune system #5 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Motor Activity] this term only #7 MeSH descriptor: [Physical Exertion] explode all trees #8 MeSH descriptor: [Athletic Performance] explode all trees #9 exercise #10 MeSH descriptor: [PubMed] explode all trees #11 PUBMED #12 (#1 or #2 or #3 or #4) #13 (#5 or #6 or #7 or #8 or #9) #14 (#10 or #11) #15 #12 and #13 #16 #15 not #14</p>
Web of Science	<p>#1 TOPIC: (exercise) OR TOPIC: (physical-activity) #2 TS=(immune-system) OR TS=(immune-function) OR TS=(immune-cells) OR TS=(immunosenescence) OR TS=(immune-response) OR TS=(immunological-parameters) #3 #1 AND #2</p>

Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata effettuata da due revisori al fine di ridurre il rischio di eliminare report rilevanti.

Il processo è avvenuto in due momenti consequenziali, inizialmente sono stati inclusi gli studi attraverso lettura di titolo e abstract, successivamente è stata indagata la presenza dei criteri di eleggibilità tramite lettura del full-text degli articoli considerati pertinenti.

I disaccordi tra i due revisori sono stati risolti con metodi di consenso. In caso di disaccordo persistente la decisione sull'inclusione/esclusione dell'articolo è stata presa da un terzo revisore.

I passaggi della selezione sono riportati in un flow-diagram nella sezione dei risultati.

Estrazione dei risultati

Dagli studi inclusi sono stati estratti i dati rilevanti: caratteristiche dei partecipanti (numero, sesso, età), caratteristiche degli interventi (tipo d'intervento, posologia), outcomes considerati (strumenti di misura, follow-up).

Tale processo è stato eseguito in maniera indipendente dai due revisori.

Un revisore (GM) si è occupato dell'analisi degli studi indaganti gli effetti acuti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario, il secondo revisore (LB) si è occupato dell'analisi degli studi indaganti gli effetti a medio e lungo termine dell'esercizio fisico sul sistema immunitario.

Definizione del rischio di bias degli studi inclusi

La valutazione del rischio di bias negli studi inclusi in questa revisione è stata eseguita utilizzando "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" che propone uno strumento specifico volto ad analizzare i seguenti domini:

Selection bias – random sequence generation (randomizzazione);

Selection bias – allocation concealment (modalità di assegnazione dei soggetti ai gruppi di studio);

Performance bias – blinding of participants and/or personnel (cecità dei partecipanti e/o del personale);

Attrition bias – incomplete outcome data (dati degli outcome incompleti);

Detection bias – blinding of outcome assessment (cecità nella gestione degli outcome);

Reporting bias–selective outcome reporting (outcome riportati in modo selettivo);

Other bias (altri bias), come ad es. le caratteristiche dei gruppi alla baseline, la compliance dei pazienti, i tempi di somministrazione, ecc.

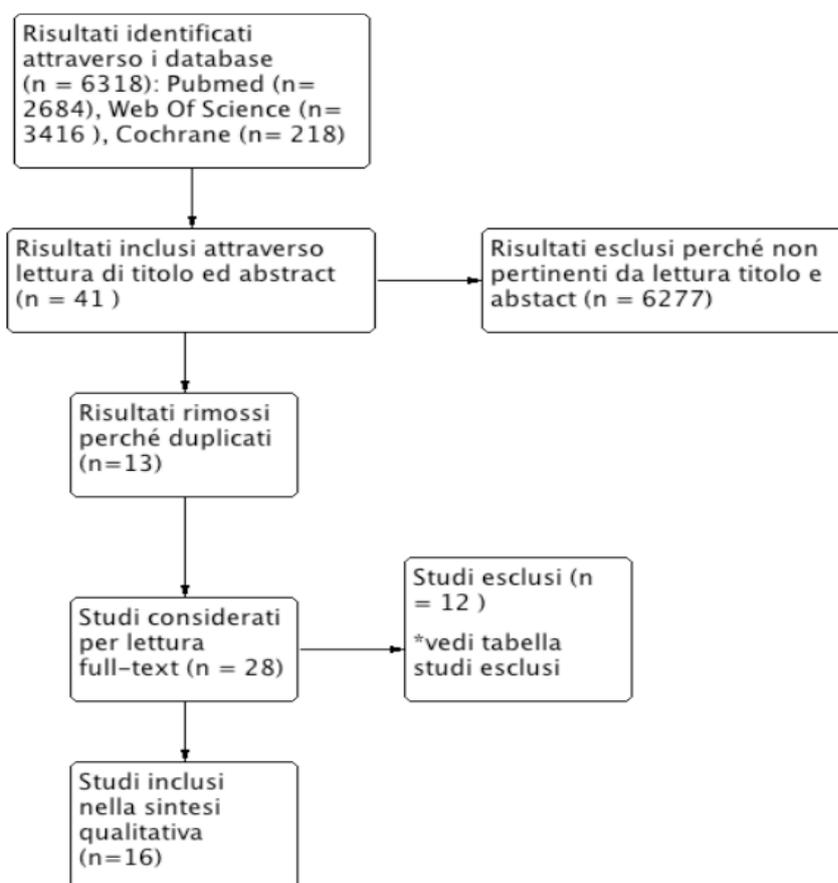
Ogni dominio prevede una valutazione soggettiva attraverso la risposta ad una specifica domanda, con la risposta “SI” indicante un basso rischio di bias, con la risposta “NO” indicante un alto rischio di bias e “INCERTO” indicante o la mancanza di informazioni o l’incertezza riguardo il potenziale bias.

Per ogni dominio valutato è stata riportata una breve descrizione per spiegare in che modo è stato formulato il giudizio rispetto al rischio di bias.

RISULTATI

Risultati della ricerca

La ricerca inizialmente ha prodotto un totale di 6318 articoli, 2684 ottenuti tramite Pubmed, 3416 tramite Web Of Science e 218 tramite Cochrane. Dalla lettura di titolo ed abstract sono stati scartati 6277 studi, ottenendo 41 articoli come potenzialmente eleggibili. Sono stati eliminati 13 articoli perché duplicati ed ottenuti in più di un database. Sono rimasti 28 articoli considerati come potenzialmente eleggibili e quindi sottoposti alla lettura del full-text, di questi 12 sono stati esclusi, 11 non rispettavano i criteri di eleggibilità, 1 non è stato reperito il full-text (vedi caratteristiche studi esclusi tabella). Sono 16 gli articoli che rispettavano i criteri di eleggibilità e che sono stati inclusi nella sintesi qualitativa della revisione.



Studi inclusi

In totale sono stati inclusi nell'analisi qualitativa 16 RCT, per un totale di 689 partecipanti. Tutti gli studi analizzati indagano gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario nel medio-lungo termine. Sono stati estrapolati i dati di interesse per questa revisione in quegli studi in cui venivano anche indagati gli effetti dopo una singola sessione di esercizio.

Misure di outcomes

In 10 studi su 16 viene indagato l'effetto dell'esercizio sui cambiamenti nelle varie sottopopolazioni di leucociti: 8 di questi^{15,19,20,23-27} hanno indagato aspetti legati all'influenza dell'esercizio sulla concentrazione e fenotipo delle varie sottopopolazioni di linfociti, mentre 2 sulla funzione dei neutrofili^{28,29}. In tutti gli studi la misurazione degli outcomes è stata eseguita attraverso le analisi del sangue.

5 studi^{15,21,30-32} hanno indagato gli effetti dell'esercizio sulla presenza di URTI (Upper respiratory Tract Infections), dato riportato direttamente dal partecipante; 4 studi^{21,24,30-32} hanno misurato i cambiamenti nei valori delle immunoglobuline. Gli autori Fahlman³⁰ e Panagiota²¹ hanno misurato i livelli attraverso prelievi di campioni di saliva, Mitchell²⁴ attraverso prelievi di sangue, Martins³² prelevando sia campioni di sangue che di saliva.

Per quanto riguarda le citochine, Rhind²⁰ ha studiato i cambiamenti nella concentrazione di IL-2 e nell'espressione dei suoi recettori, Broadbent²⁷ ha invece valutato la variazione della percentuale di CD4+CD25+, recettore per l'IL-2. Jong Shyan Wang²⁶ ha indagato i livelli di IL-4 e INF- γ , mentre Jahromi³³ ha misurato i livelli di INF- γ e TNF- α .

Infine, 1 studio³⁴ ha misurato i livelli di CPR nel sangue.

Modalità d'intervento

Tutti gli studi prevedevano che i partecipanti seguissero un programma di intervento standardizzato sulla base della tipologia d'esercizio, durata e in base a determinati parametri scelti per calcolare l'intensità dell'esercizio. Le modalità di intervento utilizzate sono il cammino^{15,19,30,31}, cicloergometro²³⁻²⁹, programma di esercizi aerobici^{21,34} e in uno studio hanno utilizzato la corsa sul treadmill³³. La durata dell'intervento è piuttosto variegata, infatti gli interventi variano da una durata di 15³³ ad un massimo di 60 minuti³⁴. Nella maggior parte degli studi la

durata della sessione d'esercizio è di 30 minuti^{15,20,21,24-26,28,29,33}. Il numero di sessioni settimanali varia da un minimo di 3 (maggior parte degli studi)^{19,21,23,24,27,30-33} ad un massimo di 6³⁴. L'intensità dell'esercizio è stata standardizzata in modo che tutti gli individui potessero eseguire lo stesso allenamento in base alle proprie capacità individuali utilizzando determinati parametri come la percentuale di Vo2max^{20,24,27,29}, la HRR (Heart Rate Reserve)^{15,19,23,25,26,31-34}, la capacità di lavoro massima^{25,26,28} e in uno studio hanno utilizzato la Borg Rating Perceived Exertion scale³⁰. Solo 2 studi presentano un gruppo di controllo attivo^{15,19}, negli altri casi i soggetti non sono sottoposti ad alcuna attività. La maggior parte degli studi sono stati eseguiti in condizioni normossiche, solo 2 hanno valutato l'effetto dell'esercizio aerobico in condizioni di ipossia^{25,26}.

Follow-up

I periodi considerati come follow-up sono eterogenei, la durata di intervento minimo è di 4 settimane^{25,26}, mentre lo studio con la durata d'intervento maggiore è di 52 settimane²⁷.

Rischio di bias degli studi inclusi

Randomizzazione e allocazione

Dei 16 studi analizzati tutti sono stati classificati come "Unclear risk" per quanto riguarda le modalità di assegnazione nascosta, mentre 15 per le modalità di randomizzazione. In nessuno di questi studi specificano le modalità di randomizzazione ed assegnazione.

Solo lo studio di Woods¹⁹ è stato valutato "low risk" per quanto riguarda la modalità di randomizzazione eseguita utilizzando la minimizzazione, come descritto dagli autori Begg and Iglewicz, 1980 e Pocock, 1983.

Cecità

Per gli items relativi al performance e detection bias, nonostante l'assenza completa o parziale di cecità a tutti gli studi è stato assegnato un giudizio low risk, in quanto non si ritiene che questo aspetto possa influenzare gli outcome.

Dati incompleti e reporting selettivo

2 studi^{19,34}, sono stati definiti ad alto di rischio di bias per la mancanza di dati, dovuto alla presenza di drop out, rispettivamente di 4 e 7 partecipanti. In questi

2 studi non sono riportate le ragioni del drop-out e non è eseguita un'analisi intention to treat.

Nello studio di J.B. Mitchell²⁴ ci sono stati 2 drop out, 1 perché non più aderente ai criteri di eleggibilità definiti nello studio durante la sperimentazione ed un altro per mancanza di interesse. Nonostante le ragioni del drop out siano state riportate, lo studio è stato definito ad alto rischio di bias per l'assenza di un'analisi intention to treat e per il numero esiguo di pazienti inclusi nello studio. 2 studi^{15,21}, nonostante la presenza di drop out (rispettivamente 2 e 1) e la mancanza di un'analisi intention to treat sono stati definiti a basso rischio di bias, dato che i soggetti non hanno potuto proseguire la fase sperimentale a causa di infortuni agli arti inferiori¹⁵ e alla necessità di un intervento medico specifico²¹.

Altre fonti di bias

4 studi^{19,21,23,34} sono stati giudicati “unclear risk” in quanto non è specificato il tempo che intercorre tra l'ultima sessione d'esercizio e il prelievo di sangue/saliva. Lo studio di Nieman¹⁵ è ad “high risk” in quanto i prelievi sono stati eseguiti a distanza di dodici ore dall'ultima sessione d'esercizio.

Figura 1: Grafico riassuntivo del rischio di bias complessivo

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
A. LaPerriere et al. 1994	?	?	+	+	+	+	+
GUAN-DA SYU et al. 2012	?	?	+	+	+	+	?
J.A.Woods et. al 1999	+	?	+	+	-	+	?
J.B. Mitchell et al. 1996	?	?	+	+	-	+	+
Jahromi et al. 2014	?	?	+	+	+	+	+
Jong-Shyan Wang et al. 2010	?	?	+	+	?	+	+
Jong-Shyan Wang et al. 2011	?	?	+	+	+	+	+
K.L. Campbell et al. 2008	?	?	+	+	-	+	?
M.Fahlman et al. 2000	?	?	+	+	+	+	+
M.Fahlman et al.2003	?	?	+	+	+	+	+
Niemann et al. 1993	?	?	+	+	+	+	-
Panagiota K. et al. 2002	?	?	+	+	+	+	?
R.A. Martins et al. 2009	?	?	+	+	+	+	+
S.Broadbent et al. 2008	?	?	+	+	+	+	+
S.G. Rhind et al. 1996	?	?	+	+	+	+	+
Yi-Ching Chen et al. 2015	?	?	+	+	+	+	+

Effetto degli interventi

Leucociti

Popolazione adulta

Lo studio di La Perriere²³ ha riportato che un programma di allenamento di 10 settimane non determina differenze statisticamente significative per quanto riguarda il numero di globuli bianchi nel sangue nel confronto tra i due gruppi. È stato rilevato un aumento nel gruppo exerciser dei valori di CD2, CD4, CD45RA+CD4, CD20 ($p < 0.01$) e di CD8 ($p < 0.05$). Non sono state invece rilevate variazioni significative nel gruppo di controllo. Nel confronto tra i due gruppi si è evidenziato un aumento di CD2, CD4, CD45RA+CD4+e CD8 ($p < 0,05$) a favore del gruppo sperimentale rispetto al controllo.

Anche lo studio di Rhind²⁰, del quale vengono riportati solo i valori ottenuti a riposo all'inizio e al termine del programma di esercizio della durata di 12 settimane, non ha evidenziato variazioni nel numero totale di leucociti, linfociti granulociti e monociti, mentre hanno osservato una diminuzione della proteina CD19+ ($p < 0,05$) ed un aumento delle cellule NK (CD3-CD16+/ CD3-CD56+) del 22% ($p < 0.05$).

Mitchell²⁴ ha misurato la proliferazione linfocitaria su stimolazione mitogena con Fitoemoagglutinina (PHA) e Fitolacca (PWM) quantificato attraverso un'indice di stimolazione (SI) basato sul rapporto tra colture stimolate e di controllo e misurandone il numero totale per minuto (CPM). Non hanno osservato cambiamenti per quanto riguarda la proliferazione linfocitaria sia PHA che PWM stimolate.

È stato riscontrato un aumento significativo per quanto riguarda il parametro CPM in entrambi i gruppi.

Jong-Shyan Wang²⁶ in seguito ad un regime d'allenamento di 4 settimane in condizioni ipossiche ha riportato un aumento dei linfociti CD3, CD4, CD8, CD8 bright espressi sulla superficie cellulare delle glicoproteine di CD28 e CD11a ($p < 0.05$), mentre hanno riportato una riduzione dei linfociti CD4, CD8, CD8 bright espressi sulla superficie cellulare di KLRG1 ($p < 0.05$). Non sono state osservate variazioni nel gruppo d'esercizio aerobico in condizioni normossiche e nei due gruppi di controllo sia in condizioni ipossiche che normossiche.

Lo stesso autore nel 2011²⁵ mantenendo lo stesso protocollo di esercizio ma concentrandosi sullo studio delle cellule NK, ha riportato nei due gruppi H-AE (hypoxic absolute exercise) e H-RE (hypoxic relative exercise) un aumento nel numero totale delle cellule NK ($p < 0,05$), un aumento nella percentuale di cellule NK che esprimono CD11a, CD45RO e NKG2D ($p < 0,05$), mentre ha osservato una riduzione nella percentuale di CD45RA+, CD57+ e KLRG1+ ($p < 0,05$). È stato registrato un aumento dei livelli delle proteine citolitiche contenute nelle cellule NK perforina e granzima ($p < 0,05$) e dell'apoptosi delle cellule NPC indotta dalle cellule NK.

GUAN-DA SYU²⁸ ha invece valutato gli effetti sulla funzione dei neutrofili. Ha osservato nel gruppo degli exerciser un aumento della chemiotassi e dell'attività citrato-sintasi che sono rimasti elevati anche dopo due mesi di detraining ($p < 0,05$). La fagocitosi è aumentata dopo un mese di esercizio cronico moderato, tuttavia dopo un mese di detraining è tornata ai valori iniziali. Nessuna variazione dell'attività dei neutrofili è osservata nel control group.

Yi-Ching Chen²⁹ ha riportato una riduzione nella formazione di NDMP (neutrophil-derived microparticle) e dei valori di TG (Neutrophil/NDMP-mediated thrombin generation) ($p < 0,05$) osservata sia in AIT (aerobic interval training) che in MCT (moderate continuous training) dopo 5 settimane.

Popolazione anziana

Nieman¹⁵ non ha riscontrato cambiamenti significativi nei parametri immunitari presi in considerazione a 5 e 12 settimane tra gruppo sperimentale e di controllo.

Woods¹⁹ non ha riscontrato nessuna variazione sul numero totale di leucociti, linfociti, neutrofili, monociti, eosinofili o basofili nel confronto tra i due gruppi. Non sono stati evidenziati cambiamenti significativi nella funzione immunitaria. Ha registrato un aumento in entrambi i gruppi delle cellule T in seguito a stimolazione mitogena, ma non significativo. Nessun effetto sulla citolisi indotta dalle cellule NK.

Broadbent²⁷, non ha riscontrato aumenti significativi nella concentrazione di leucociti a riposo dopo un regime di allenamento di dodici mesi. Ha rilevato un aumento nella percentuale di CD4+CD25+ recettore per IL-2 nel gruppo di uomini allenati rispetto ai non allenati nei mesi di febbraio, marzo, aprile, maggio, giugno, settembre B e dicembre ($p < 0,05$), un aumento nel gruppo delle donne allenate rispetto a quelle non allenate solo in luglio ($p < 0,05$).

Ha evidenziato un aumento nella densità di CD4+CD25+ negli uomini allenati in confronto alle donne allenate solo in febbraio. Non ha rilevato altre variazioni significative nell'espressione di CD25+ tra allenati e non allenati.

Aumenti significativi nella densità di CD25 sono stati riscontrati singolarmente nel gruppo degli individui allenati nei seguenti mesi: luglio (donne allenate), settembre A (uomini e donne allenati), dicembre (uomini allenati).

URTI e Immunoglobuline

Adulti

J.B Mitchell²⁴ non ha riscontrato variazioni nei livelli di immunoglobuline dopo 12 settimane di esercizio aerobico.

Panagiota²¹ ha osservato nel gruppo Exerciser una riduzione dei sintomi influenza a 6-12 sett ($p < 0,05$), e dei sintomi leggeri a 12 sett. ($p < 0,05$). Per quanto riguarda le immunoglobuline ha registrato un aumento delle IgAs, Albs e del rapporto IgAs:Albs a 12 sett. ($p < 0,05$).

Nel confronto tra i gruppi emerge un aumento nel gruppo exercisers dei cold symptoms, dei giorni totali di malattia a 1 e 6 settimane ($p < 0,05$) e dei sintomi

moderati a 1-6 e 6-12 settimane, mentre una riduzione dei sintomi severi a 6-12 settimane ($p < 0,01$).

Per quanto riguarda le immunoglobuline ha registrato un aumento nel gruppo exerciser delle IgAs, Albs e IgAs:Albs. Inoltre le analisi di correlazione hanno mostrato che IgAs e IgAs:Albs sono correlate significativamente con il numero totale di giorni in cui sono stati registrati sintomi di influenza ($p < 0,01$) e con il numero totale di giorni di malattia ($p < 0,05$). No correlazioni significative osservate per i cold symptoms. La perriere²³ non ha riscontrato variazioni nei livelli di immunoglobuline (Ig).

Anziani

Niemann¹⁵ ha riscontrato un'incidenza di URTI del 50% nel gruppo di controllo del 50% e del 21% nel gruppo sperimentale.

Fahlman³¹ non ha riscontrato differenze in URTI tra i due gruppi.

Sempre Fahlman in uno studio successivo³⁰, ha registrato un aumento delle s-IgA a 9 e 16 settimane, mentre nessuna variazione è stata osservata per i valori di secrezione delle s-IgA nell'aerobic training group (AT). Nel gruppo di controllo hanno osservato una riduzione delle s-IgA a 16 settimane e un aumento dei sintomi URTI alla sedicesima settimana rispetto alla baseline e alla 9 settimana nel gruppo di controllo

Nel confronto tra i due gruppi c'è stata una riduzione significativa delle s-IgA, nei valori di secrezione delle s-IgA e un aumento degli episodi di URTI nel control group rispetto a quello sperimentale.

Martins³² non ha evidenziato differenze per quanto riguarda gli episodi di URTI tra aerobic e control group. Nell'aerobic group è stato osservato un aumento delle IgA, IgG, IgM a 16 e 32 settimane ($p < 0,01$). Nessuna variazione significativa per le sal-IgA.

Nel gruppo di controllo si è registrata una riduzione delle sal-IgA a 16 e 32 settimane ($p < 0,05$), un aumento delle IgG a 16 settimane ($p < 0,01$) e una riduzione a 32 settimane ($p < 0,05$). Nessuna differenza significativa per i valori delle IgM.

Citochine

Adulti

Rhind²⁰, non ha rilevato cambiamenti nel numero totale di CD25+ recettore per la catena α dell'IL-2. Sono state osservate variazioni statisticamente significative per quanto riguarda le frazioni di sottotipi di cellule che esprimono CD25: un aumento delle cellule NK CD25+16+, una riduzione delle cellule B CD25+CD19+ e delle cellule T CD25+CD8bright+.

Ha registrato un aumento invece per il recettore CD122+ per la catena β dell'IL-2 con aumenti statisticamente significativi nelle frazioni delle cellule NK CD122+CD16+ e delle cellule CD122+CD8dim.

Ha registrato inoltre un aumento dell'r-IL2 e dell's-IL2R ($p < 0,05$).

Jong-Shyan Wang²⁶, ha riportato una riduzione dell'IL-6 ($p < 0,05$) e un aumento dell'INF- γ ($p < 0,05$) nel gruppo H-AT (hypoxic aerobic exercise). Non sono state osservate variazioni nel gruppo di esercizio aerobico in condizioni normossiche e nei due gruppi di controllo sia in condizioni ipossiche che normossiche.

Jahromi et al.³³ ha riportato un aumento significativo dell'INF- γ ($p < 0,05$) dopo un regime di intervento di 8 settimane a 24 ore dall'intervento ma questo aumento non era più significativo a 48 ore.

Anziani

Campbell³⁴ non ha rilevato effetti dell'intervento sui livelli di PCR (Proteina C Reattiva) sia in uomini che donne.

Studi esclusi

In seguito alla lettura del full-text 12 articoli sono stati esclusi: in 4³⁵⁻³⁸ la modalità d'esercizio proposta e in 2^{39,40} la popolazione selezionata non rispettavano i criteri di eleggibilità stabiliti per questa revisione, 2 non indagavano outcomes immunitari^{41,42}, 2 studi non erano RCT^{43,44} e in 1 la lingua dell'articolo non era conosciuta dal revisore⁴⁵.

Infine di 1 studio non è stato possibile reperire il full-text.⁴⁶

Le motivazioni per l'esclusione sono state riportate in appendice II.

Tabella 2: Caratteristiche studi leucociti popolazione adulta

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Follow-up	Risultati
A.LaPerriere et al 1994	14 Uomini sedentari sani, età 18-40. Exercisers (n=7), Controls (n=7).	Valutare l'entità dei cambiamenti immunologici nella sottopopolazione di linfociti dopo un regime di allenamento aerobico della durata di 10 settimane.	Exercisers: 45 min cicloergometro, 3v/sett per 10 sett. 70-80% fcm (frequenza massima cardiaca) determinata in base all'età. Controls: no attività	Campioni di sangue raccolti prima e al termine del programma di allenamento.	Non significative differenze nel WBC (white blood counts) tra exercisers e controls pre/post allenamento. ↑Nel gruppo exercisers: CD2, CD4, CD45RA+CD4+(p<0.01), CD8 (p<0.05), CD20 (p<0,01). No variazioni significative nel gruppo controls. ↑CD2,CD2+TA1+,CD4,CD45+CD4+,CD8 (p<0,05) in exercisers vs controls.
S.G. Rhind et al. 1996	15 uomini sani sedentari,età 19-30. Training (n=9), Controls (n=6).	Esaminare le risposte immunitarie ad una sessione acuta di cicloergometro (60 min. 60%VO2 max) prima e dopo un programma d'esercizio di endurance moderato di 12 sett. Sono stati studiati cambiamenti nella proliferazione e nelle sottopopolazioni dei linfociti, concentrazione sIL-2R e IL-2.	Training: 30 min cicloergometro 65-70%VO2max, 4-5v.sett per 12 sett. Controls: no attività	Campioni di sangue sono stati raccolti a riposo, dopo 30 e 60 min dal termine esercizio e dopo 30 e 120 min dopo l'esercizio.	Riportati risultati a riposo training vs control group dopo 12 sett. Non cambiamenti significativi nel numero totale di leucociti, linfociti, granulociti e monociti. ↓CD19+ (p<0.05). ↑NK (CD3- CD16+/CD56+) (p<0.05); no variazioni CD25+ (IL-2Rα):↑NK(CD16+ CD25+) (p<0.05) ↓CD25+ CD8bright e CD25+CD19; ↑r-IL2 (p<0.05) ↑CD122+ (IL-2Rβ chain): ↑NK CD122+ CD16+ e CD122+ CD8dim; ↑s-IL2R
J.B. Mitchell et al. 1996	21 Uomini studenti, Exercise group (EX group, mean age 23,4, n=11) e Control Group (C group, mean age 20.1, n=13).	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio aerobico moderato della durata di 12 sett. sul PHA SI, PWM SI, CPM, numero linfociti	EX group: 30 min cicloergometro, 3v/sett per 12 sett. 75% VO2peak. C group: no attività	Campioni di sangue raccolti a 0,8,12 sett.	No effetti PHA SI EX group. No variazioni PWM SI. ↑ CPM per entrambi i gruppi. No differenze significative ritrovate nei livelli linfociti.

<p>Jong-Shyan Wang et. Al 2010</p>	<p>50 adulti sedentari uomini. 5 gruppi: Normoxic-Control a riposo (N-C, n= 10, media età 22.9± 0.4); Hypoxic-Control (H-C, n=10, media età 22.1±0.4); Normoxic-Exercise (N-T, n=10, media età 21.5±0.7); Hypoxic-Relative Exercise (H-RT, n= 10 media età 22.3±0.7); Hypoxic Absolute-Exercise (H-AT, n=10, media età 23.5±0.8)</p>	<p>Esaminare gli effetti di un programma di allenamento di 4 sett. Con/senza ipossia come influenzano il numero di linfociti CD3,CD4,CD8 che esprimono le cellule di superficie indicative di senescenza (KLRG1+ e CD28-), di attivazione (CD62L- e CD11a+), e memoria (CD45RO+ e CD45RA-); i livelli di IFN-γ e IL-4 nel plasma rapporto Th1-Th2.</p>	<p>Cicloergometro 30 min. , 5 v.sett per 4 sett in una camera di ipossia normobarica. N-T: 50%Wmax (maximal work rate), 21%O₂; H-RT: 50%HRRmax (Heart Rate Reserve), 15%O₂; H-AT: 50%Wmax, 15% O₂</p> <p>Controls group: N-C: riposo a 21%O₂; H-C: riposo a 15%O₂</p>	<p>GXT (Graded Exercise Test) somministrato 48h prima dell'intervento e dopo 48h dal termine del programma di allenamento. Campioni di sangue raccolti prima, immediatamente dopo, 2h dopo GXT</p>	<p>Riportati valori a riposo pre vs post intervento 4 sett.</p> <p>H-AT: ↑CD3,CD4,CD8,CD8bright /CD11a e /CD28 (p<0.05); ↓KLRG1/CD4,CD8,CD8bright (p<0,05); ↓MPO, IL-6 (p<0,05); ↑IFN-γ (p<0,05). No cambiamenti significativi in N-C ,H-C ,N-T e H-RT.</p>
<p>Jong-Shyan Wang et. Al 2011</p>	<p>60 adulti sedentari uomini. 5 gruppi: Normoxic-Control a riposo (N-C, n= 12, media età 23.4± 0.9); Hypoxic-Control (H-C, n=12, media età 22.9±0.7); Normoxic-Exercise (N-E, n=12, media età 23.1±0.8); Hypoxic-Relative Exercise (H-RE, n= 12 media età 24.4±0.4); Hypoxic Absolute-Exercise (H-AE, n=12, media età 23.3±0.7)</p>	<p>Esaminare gli effetti di un programma di allenamento di 4 sett. con e senza ipossia su numero e sottopotipi cellule NK, livelli di proteine citotossiche in NKs e NK-induced NPC (nasopharyngeal carcinoma cells) apoptosi.</p>	<p>Cicloergometro 30 min. , 5 v.sett per 4 sett in una camera di ipossia normobarica. N-E: 50%Wmax (maximal work rate), 21%O₂; H-RE: 50%HRRmax (Heart Rate Reserve), 15%O₂; H-AE: 50%Wmax, 15% O₂</p> <p>Controls group: N-C: riposo a 21%O₂; H-C: riposo a 15%O₂</p>	<p>GXT (Graded Exercise Test) somministrato 48h prima dell'intervento e dopo 48h dal termine del programma di allenamento. Campioni di sangue raccolti prima, immediatamente dopo, 2h dopo GXT</p>	<p>Riportati valori a riposo pre vs post intervento 4 sett.:In H-AE e H-RE: ↑NK num.tot (p<0.05); ↑CD56dim (p<0.01); ↓CD56bright (p<0.05); ↑CD11a (p<0.05), CD45RO (p<0.05) e NKG2D (p<0.05); ↓CD45RA+ (p<0.05), CD57+ (p<0.05) e KLRG1+ (p<0.05); ↑NK perforin (p<0.05) e granzyme B (p<0,05); ↑NK-induced NPC apoptosi (p<0.05). No variazioni significative in livelli cellule NK totali, % sottopopolazioni, livelli di proteine citolitiche, NK-induced NPC apoptosi in N-E, N-C, H-C.</p>

<p>GUAN-DA SYU et al. 2012</p>	<p>13 Uomini adulti sani sedentari, età 20-24. Exercise group (n= 8), Sedentary control group (n=5).</p>	<p>Esaminare gli effetti di un programma di esercizio cronico moderato della durata di 2 mesi, seguito da due mesi di detraining (DT) sulla funzione dei neutrofili: chemiotassi, fagocitosi capacità aerobica (attività citrato sintasi) e $\Delta\Psi_m$ (potenziale di membrana mitocondriale).</p>	<p>Exercise group: 30 min. cicloergometro, 5v/sett. Intensità 60% della capacità di lavoro massima determinata da 5 ASE (Acute Severe Exercise) tests somministrati all'inizio e rispettivamente a 1-2-3-4 mesi dall'intervento.</p> <p>Control group: no attività, somministrati 3 ASE tests somministrati all'inizio e rispettivamente a 2-4 mesi.</p>	<p>Campioni di sangue sono stati raccolti immediatamente dopo ogni ASE. I neutrofili raccolti prima dell'esercizio sono stati presi come campioni a riposo.</p>	<p>In Exercise group: \uparrow chemiotassi, attività citrato sintasi e $\Delta\Psi_m$ e rimasti ad alti livelli dopo 2 mesi di DT ($p<0.05$). \uparrow fagocitosi dopo un mese di CME ($p<0.05$), \downarrow a livelli pre-CME dopo 1 mese di DT. Nessuna variazione dei neutrofili osservata nel Control group.</p>
<p>Yi-Ching Chen et al. 2015</p>	<p>60 uomini sedentari. AIT (aerobic interval training) (n=20, mean età 23.2\pm1), MCT (moderate continuous training) (n=20, mean età 23.1\pm1), CTL (controls) (n=20, mean età 23.3\pm2)</p>	<p>indagare gli effetti di un regime di esercizio ad intervalli e continuo sulla formazione di NDMP (Neutrophil-derived microparticle) e TG (neutrophil/NDMP-mediated thrombin generation) in condizioni ipossiche.</p>	<p>AIT: Cicloergometro 30 min., 5 v. sett, 5 sett., 3-min intervalli a 40% e 80% VO₂ max. MCT: Cicloergometro 30 min., 5v. sett, 5 sett., 60% VO₂ max.</p> <p>CLT: no intervento</p>	<p>Campioni di sangue raccolti a riposo e immediatamente dopo HE (Hypoxic exercise) test</p>	<p>Riportati solo valori a riposo: \downarrow NDMP ($p<0,05$) \downarrow TG ($p<0.05$) in AIT e MCT dopo 5 sett.</p>

Tabella 3: Caratteristiche studi leucociti popolazione anziana

Autore e anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Follow-up	Risultati
D.C. Niemann et al. 1993	32 donne sedentarie sane, età 67-85. Walkers (n=14), Calisthenic (n=16). 2 drop out in Walkers per infortunio.	Esaminare la relazione tra esercizio e funzione immunitaria, URTI. T (CD3+), B (CD20+), T helper/inducer (CD3+CD4+), T Cytotoxic/suppressor (CD3+CD8+), NK (CD3-CD16+CD56+), proliferazione linfocitaria e leucocitaria, Sintomi URTI self-reported e confermato da valutazione investigatore	Exercise group: 30-40 min. Cammino, 5v.sett per 12 sett. 60% HRR (Heart Rate Reserve). Control group: Calisthenic	Campioni di sangue raccolti a 0,5,12 sett.	Non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nei parametri immunitari presi in considerazione tra i due gruppi a 5-12 sett.
J.A. Woods et al. 1999	33 individui anziani sedentari, media età 65.3±0.8. EXC (n=14, 7 uomini, 7 donne), FT-CON (n=15 8 donne, 7 uomini). 4 drop out (2 per ogni gruppo)	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio aerobico moderato della durata di 6 mesi sulla funzione e numero di linfociti T e cellule NK	EXC: 40 minuti di cammino veloce, 3v.sett per 6 mesi, 52%HRR FT-CON: 3v.sett per 6 mesi programma di flessibilità ed esercizi con resistenza leggera, 21%HRR	Campioni di sangue raccolti pre-dopo e 20 min dopo l'esercizio.	No effetti sul numero totale di leucociti, linfociti, PMN's, monociti, eosinofili o basofii in EXC vs FT-CON. Non evidenziati significativi cambiamenti nella funzione immunitaria. ⚡Proliferazione T-Cell ConA in entrambi i gruppi, EXC > FT-CON. No effetti NKCA

<p>S. Broadbent 2008</p>	<p>40 (22 uomini, 18 donne), età 65-75. Trained (TR=24, 14 uomini;10 donne), Untrained (UT=16, 8 Uomini;8 donne)</p>	<p>Esaminare la concentrazione di leucociti e la presenza di un aumento nella % di CD4+CD25+ e densità CD25 in entrambi i sessi.</p>	<p>TR: 45 min. cicloergometro 3v.sett per 52 sett. 60% VO2max</p> <p>UT: nessun intervento</p>	<p>Campioni di sangue raccolti ogni 4 sett.</p>	<p>Concentrazione leucociti: ↑UT uomini vs TR Uomini e donne in maggio, giugno, luglio e vs UT donne in aprile, maggio, settembre B, ottobre, novembre. ↓mensili significativi in dicembre (UT Uomini), maggio (TR uomini), agosto (TR donne). ↑ % CD4+CD25+ In TR Uomini vs UT uomini in febbraio, marzo, aprile, maggio, giugno, settembre B e dicembre (p<0.05). ↑% CD24+CD25+ In TR donne vs UT donne solo in luglio (p<0.05). ↑Densità CD4+CD25+ in TR maschi vs TR donne solo in febbraio. No altre differenze significative nell'espressione di CD25+ tra TR vs UT. ↑significativi densità CD25 mensili: luglio (TR donne), Settembre A (TR uomini e donne, UT uomini), dicembre (TR uomini)</p>
----------------------------------	--	--	--	---	---

Tabella 4: Caratteristiche studi URTI e Immunoglobuline popolazione adulta

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Numero di valutazioni	Risultati
J.B. Mitchell et al. 1996	21 Uomini studenti, Exercise group (EX group, mean age 23,4, n=11) e Control Group (C group, mean age 20.1, n=13).	Immunoglobuline (IgG,IgA,IgM)	EX group: 30 min cicloergometro, 3v/sett per 12 sett. 75% VO ₂ peak. C group: no attività	Campioni di sangue raccolti a 0,8,12 sett.	No differenze significative ritrovate nei livelli di Ig.
Panagiota K. et al. 2002	20 individui sani sedentari (uomini e donne), età 25-50, Exerciser (n=10), Controls (n=10). 1 individuo exerciser rimosso dall'analisi finale per non rispetto criteri inclusione.	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio moderato della durata di 12 sett. Su sintomi URTI (frequenza, intensità durata, [IgAs], [Albs],[IgAs]:[Albs]).	Exerciser: 30 min aerobic protocol, 45 min. 3v/sett per 12 sett. 75% hrr (heart rate reserve) + 15 minuti di stretching al termine di ogni sessione. Controls group: no attività	Campioni di saliva (1ml) raccolti all'inizio (T1), 6 sett. (T2), 12 sett. (T3)	In Exerciser: ↓ sintomi influenza a 6-12 sett (p<0.05); ↓ sintomi leggeri a 12 sett. (p<0.05) Exerciser vs control: ↑ cold symptoms e giorni totali di malattia a 1-6 sett (p<0.05); ↑ sintomi moderati a 1-6 sett (p<0.01) e a 6-12 sett. (p<0.05); ↓ sintomi severi a 6-12 sett. (p<0.01) In exerciser: ↑ [IgAs], [Albs], [IgAs]:[Albs] (p<0.05), a 12 sett. Exerciser vs control: ↑ [IgAs], [Albs], [IgAs]:[Albs]. Correlazione tra [IgAs] e [IgAs]:[Albs] e numero totale giorni in cui sono stati riportati sintomi di influenza (r= -0.70 e 0.69 rispettivamente, (p<0.01) e numero totale giorni malattia (r=-0.64 e -0.73 rispettivamente, p<0.05)

Tabella 5: Caratteristiche URTI e Immunoglobuline popolazione anziana

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Numero di valutazioni	Risultati
D.C. Niemann et al. 1993	32 donne sedentarie sane, età 67-85. Walkers (n=14), Calisthenic (n=16). 2 drop out in Walkers per infortunio.	Sintomi URTI self-reported e confermato da valutazione investigatore	Exercise group: 30-40 min. Cammino, 5v.sett per 12 sett. 60% HRR (Heart Rate Reserve). Control group: Calisthenic	Campioni di sangue raccolti a 0,5,12 sett.	Incidenza URTI: 50% Calisthenic, 21% Walkers,..
M. Fahlman et al. 2000	29 donne attive sane, età 70-87. Exercise group (n=15), control group (n=14)	Sintomi URTI self-reported	Exercise group: 50 min. cammino, 3v.sett per 10 sett 70% HRR (Heart Rate Reserve). Incremento progressivo di 5 min ogni sessione sino ad arrivare a 50 min. (sett. N.3) Control group: nessun intervento	Campioni di sangue raccolti prima dell'inizio del protocollo e alla fine delle 10 settimane. I Campioni venivano raccolti immediatamente al termine dell'esercizio e a distanza di 2h.	No differenze in URTI tra i 2 gruppi.
Fahlmann et al. 2003	21 individui, Aerobic Training (AT, n=11, mean età 78±8), Control (C, n=10, 78±9)	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio della durata di 16 settimane su URTI (solo raffreddore) e s-IgA in una popolazione di low-functioning anziani	AT: 35 min cammino 3 v.sett., 11-16 Borg Rating of Perceived Exertion scale. C: nessun intervento	Sintomi URTI self-reported e confermati da valutazione investigatore. Campioni di saliva raccolti a 0 (pre), 9(mid), 16 (post)	<p>↑s-IgA a 9-16 sett in AT. ↓s-IgA in C a 16 sett. ↓s-IgA in C vs At a 16 sett. No variazioni in s-IgA secretion rate in AT. ↓s-IgA in C vs AT secretion rate. ↑URT I in C vs AT. ↑URT I In C group alla 16 sett. Vs 0 e 9 sett.</p>

R.A. Martins et al. 2009	43 individui (uomini e donne), età 65-96 anni. Aerobic (n=22, donne 14 e 8 uomini), Control (n=21, 13 donne e 8 uomini).	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio moderato aerobico della durata di 16 settimane su URTI, IgA, IgG, IgM, SIgA (Sal-IgA)	Exerciser: aerobic exercise program supervisionato 3v.sett per 45 min., é progressivo da 40 a 85% HRR. Control: nessun intervento	Campioni di saliva e di sangue raccolti a 0,16,32 settimane.	No differenze tra aerobic vs control group per episodi di URTI. n control group: ↓Sal-IgA 16-32 sett (p<0.05); ↑IgG a 16 sett (p<0,01) ↓ a 32 sett. (p<0,05); no differenze significative IgM. In aerobic group: ↑Ig-A, IgG e IgM a 16 sett e 32 sett (p<0,01). No cambiamenti significativi in Sal-IgA.
-----------------------------	--	--	--	--	--

Tabella 6: Caratteristiche studi citochine popolazione adulta

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Numero di valutazioni	Risultati
S.G. Rhind et al. 1996	15 uomini sani sedentari, età 19-30. Training (n=9), Controls (n=6).	Esaminare le risposte immunitarie ad una sessione acuta di cicloergometro (60 min. 60%VO2 max) prima e dopo un programma d'esercizio di endurance moderato di 12 sett. Sono stati studiati cambiamenti nella proliferazione e nelle sottopopolazioni dei linfociti, concentrazione sIL-2R e IL-2.	Training: 30 min cicloergometro 65-70%VO2max, 4-5v.sett per 12 sett. Controls: no attività	Campioni di sangue sono stati raccolti a riposo, dopo 30 e 60 min dal termine esercizio e dopo 30 e 120 min dopo l'esercizio.	No variazioni CD25+ (IL-2Rα): ↑NK(CD16+ CD25+) (p<0.05), cellule T ↓CD25+ CD8bright e cellule B CD25+CD19 (p<0,05); ↑r-IL2 (p<0.05) ↑CD122+ (IL-2Rβ chain): ↑NK CD122+ CD16+ e CD122+ CD8dim (p<0,05); ↑s-IL2R

<p>Jong-Shyan Wang et al. 2010</p>	<p>50 adulti sedentari uomini. 5 gruppi: Normoxic-Control a riposo (N-C, n= 10, media età 22.9± 0.4); Hypoxic-Control (H-C, n=10, media età 22.1±0.4); Normoxic-Exercise (N-T, n=10, media età 21.5±0.7); Hypoxic-Relative Exercise (H-RT, n= 10 media età 22.3±0.7); Hypoxic Absolute-Exercise (H-AT, n=10, media età 23.5±0.8)</p>	<p>Esaminare gli effetti di un programma di allenamento di 4 sett. Con/senza ipossia come influenzano il numero di linfociti CD3,CD4,CD8 che esprimono le cellule di superficie indicative di senescenza (KLRG1+ e CD28-), di attivazione (CD62L- e CD11a+), e memoria (CD45RO+ e CD45RA-); i livelli di IFN-γ e IL-4 nel plasma, rapporto Th1-Th2.</p>	<p>Cicloergometro 30 min. , 5 v.sett per 4 sett in una camera di ipossia normobarica. N-T: 50%Wmax (maximal work rate), 21%O₂; H-RT: 50%HRRmax (Heart Rate Reserve), 15%O₂; H-AT: 50%Wmax,15% O₂ Controls group: N-C: riposo a 21%O₂; H-C: riposo a 15%O₂</p>	<p>GXT (Graded Exercise Test) somministrato 48h prima dell'intervento e dopo 48h dal termine del programma di allenamento. Campioni di sangue raccolti prima, immediatamente dopo, 2h dopo GXT</p>	<p>Riportati valori a riposo pre vs post intervento 4 sett. H-AT: ↓ IL-6 (p<0,05); ↑ IFN-γ (p<0,05) No cambiamenti significativi in N-C ,H-C ,N-T e H-RT.</p>
<p>Jahromi et al. 2014</p>	<p>21 Uomini studenti, Exercise group (EX group, mean age 23,4, n=11) e Control Group (C group, mean age 20.1, n=13).</p>	<p>Indagare gli effetti di un programma di endurance training della durata di 8 settimane sui livelli di IFN-γ e TNF-α</p>	<p>ET group: corsa su treadmill durata 15-30 minuti al 50-70% della fcm (frequenza cardiaca massima) 3v/sett per 8 sett. C group: no attività</p>	<p>Campioni di sangue sono stati raccolti 24h prima dell'inizio dello studio, 24h e 48h dopo la conclusione del programma di esercizio.</p>	<p>↓ IFN-γ e TNF-α dopo 8 settimane di endurance training. La riduzione di TNF-α comparata con i livelli pre esercizio non ha raggiunto una differenza statisticamente significativa (p>0.05), mentre si è osservato una riduzione statisticamente significativa dell'IFN-γ (p<0.05).</p>

Tabella 7: Caratteristiche studi citochine popolazione anziana

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Numero di valutazioni	Risultati
K.L.Campbel et al. 2008	202 individui sedentari (102 uomini, 100 donne), età 40-75 anni. Exerciser (n=100), controls (n=102). 195 individui hanno completato lo studio	Esaminare gli effetti di un programma di 12 settimane sui livelli di CRP (C-Reactive Protein) in uomini e donne.	Exerciser: aerobic exercise program (60 min. 6v.sett, 60/85% HRR) Controls: nessun intervento	Campioni di sangue raccolti a 0 e 12 sett.	Non sono stati osservati effetti dell'intervento sui livelli di CRP in uomini e donne.

DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione sistematica era quello di indagare le evidenze scientifiche disponibili per determinare e sintetizzare quali siano le risposte del sistema immunitario all'esercizio fisico aerobico a medio lungo termine nella popolazione sana.

Gli studi inclusi in questa revisione sono 16 RCT e di qualità metodologica moderata.

Uno dei fattori che ha influito maggiormente sul giudizio è stata l'assenza di informazioni chiare in merito alla modalità di randomizzazione e assegnazione.

Va specificato che gli autori hanno deciso di interpretare gli articoli da un punto di vista qualitativo per quanto riguarda il performance e detection bias.

Nonostante l'assenza del cieco, è stato deciso di assegnare un giudizio low risk, in quanto non si ritiene che questo aspetto possa aver influenzato i risultati degli studi inclusi nel processo di revisione. L'assenza di questo accorgimento avrebbe comportato l'assegnazione di un giudizio qualitativo complessivo molto basso.

Linfociti T e B

I risultati sugli effetti dell'esercizio aerobico a medio-lungo termine sui linfociti T nella popolazione adulta risultano contrastanti.

J.B Mitchell²⁴ e Rhind²⁰ nei loro studi non hanno rilevato cambiamenti nella percentuale e nelle varie sottopolazioni di linfociti T, mentre altri autori^{23,26} hanno osservato variazioni in grado di influenzare la risposta immunitaria.

I risultati raccolti da La Perriere²³ indicano diversi effetti benefici dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario. Sulla base dei suoi risultati si può ipotizzare che l'esercizio sia in grado di favorire il mantenimento di un'adeguata immunoregolazione, agendo sui livelli di CD4 e CD8, il cui rapporto 1:1 è fondamentale ai fini di una corretta funzione immunitaria.

L'aumento delle cellule T naive effettrici CD45RA+CD4+ indica la possibilità di un potenziamento della risposta immunitaria, così come l'aumento riscontrato nel linfocita B CD20 permette di ipotizzare un aumento della risposta umorale.

I risultati raccolti da Jong Shya Wang²⁶ indicano come l'esercizio possa

contrastare il processo di invecchiamento del sistema immunitario. In diversi studi i linfociti T senescenti sono identificati attraverso l'espressione sulla loro superficie di KLRG1 e/o l'assenza di CD28, molecola costimolatoria⁴⁷. Nel suo studio ha evidenziato un aumento dei marker che esprimono CD28+, e una riduzione di quelli che esprimono KLRG1+ sui linfociti.

Va sottolineato che i risultati sono stati osservati nei soggetti assegnati al gruppo di allenamento aerobico in condizioni di ipossia, mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo che si allenava in condizioni normossiche. Un allenamento in condizioni ipossiche potrebbe determinare una maggiore stimolazione della risposta immunitaria, aspetto confermato dal fatto che il gruppo di controllo in ipossia non ha registrato alcun cambiamento nella funzione immunitaria. Allo stesso tempo un allenamento in condizioni normali della durata di quattro settimane potrebbe essere troppo breve per determinare cambiamenti nella risposta immunitaria.

4 sono gli studi che hanno indagato l'effetto dell'esercizio aerobico nella popolazione anziana.

In 2 studi^{15,19} non sono stati osservati cambiamenti sia nella percentuale che nella proporzione delle varie sottopopolazioni di linfociti T e B. Anche Broadbent²⁷ non ha riscontrato aumenti nella concentrazione di leucociti a riposo dopo un regime di allenamento di dodici mesi. Sono stati osservati variazioni mensili nella percentuale di linfociti, ma vengono attribuiti a cambiamenti stagionali nella concentrazione di cortisolo, prolattina e melatonina⁴⁸. Inoltre, l'autore conclude che i cambiamenti stagionali siano avvenuti indipendentemente dallo stato di allenamento. Fahlman³¹ riporta che non sono state rilevate differenze significative tra il gruppo sperimentale e controllo per quanto riguarda la proliferazione linfocitaria. Broadbent²⁷ ha riportato un aumento significativo della percentuale negli uomini ma non nelle donne delle cellule T regolatrici CD4+CD25+. L'autore ipotizza che il rischio di infezioni negli anziani possa essere ridotto da un programma d'esercizio moderato a lungo termine in grado di aumentare le cellule CD4+CD25+. Tuttavia Simpson²², nella sua revisione riporta che si conosce ancora poco sugli effetti dell'esercizio sulle cellule T regolatrici.

Se nella popolazione adulta i risultati sono contrastanti per quanto riguarda gli effetti dell'esercizio aerobico in seguito ad un programma d'allenamento

aerobico di media/lunga durata, non è possibile affermare la stessa cosa per la popolazione anziana.

In base alle evidenze disponibili e agli studi analizzati in questa revisione, si può affermare che l'esercizio aerobico moderato a medio-lungo termine non sia in grado di determinare cambiamenti, se non minimi della funzione immunitaria. Questo è in accordo con quanto riportato anche da altri autori in letteratura.^{22,49}

Cellule NK

4 studi hanno indagato gli effetti dell'esercizio sulle cellule NK, rispettivamente 2 sulla popolazione adulta e 2 su quella anziana^{15,19,20,25}. Rhind²⁰ ha riscontrato un aumento nella concentrazione delle cellule NK CD3-CD16+/CD56, invece Wang e Weng²⁵ hanno riportato un aumento nel numero di cellule di memoria in grado di attivare le cellule NK, una riduzione nei livelli di molecole inibitorie/differenziate terminalmente espresse sulle cellule NK e un'aumentata capacità apoptotica delle cellule NK. I risultati ottenuti sono in accordo con quanto riportato da Dihn⁴⁷. Nella sua recente revisione, afferma che l'esercizio a lungo termine sembra essere in grado di influenzare l'attività delle cellule NK in una popolazione adulta.

Gli studi di Nieman¹⁵ e Woods¹⁹ non hanno invece rilevato alcun effetto dell'esercizio sul numero di cellule NK né sulle loro capacità citoliche nella popolazione anziana sedentaria. Le evidenze raccolte confermano quanto riportato da altri autori^{22,47}, ossia che ad oggi non è possibile affermare che l'esercizio a medio lungo termine sia in grado di influenzare l'attività delle cellule NK negli anziani sedentari.

Neutrofili

La funzione dei neutrofili è stata indagata in 2 studi inclusi in questa revisione. Entrambi hanno riportato dei risultati positivi dell'esercizio aerobico sulla loro attività.

Yi-Chi Chen²⁹ ha ottenuto una riduzione nei valori di NDMP e TG dopo un intervento di 5 settimane, consentendo di ipotizzare che un regime di allenamento continuo moderato sia in grado di ridurre il rischio trombotico indotto dall'ipossia.

Guan Da Syu²⁸ ha riportato un miglioramento nelle capacità di chemiotassi e attività citrato-sintasi i cui valori si sono mantenuti elevati dopo 2 mesi di detraining e nella fagocitosi che tuttavia è tornata ai valori iniziali dopo 1 mese. Conclusioni simili sono state ottenute anche da un altro autore sulla popolazione anziana⁵⁰, aggiungendo ulteriori prove all'ipotesi che l'esercizio possa determinare effetti positivi sulla funzione dei neutrofili. Tuttavia ancora poco è noto sull'effetto dell'esercizio sui neutrofili²².

URTI e Immunoglobuline

5 sono gli studi^{15,21,30-32} che hanno analizzato gli effetti dell'esercizio aerobico moderato sull'outcome URTI e 4 sui livelli di immunoglobuline^{21,24,30,32}.

Dagli studi inclusi sulla popolazione adulta^{21,24} non è possibile trarre alcuna conclusione, dato che hanno indagato outcome differenti.

I risultati di Panagiota²¹ sono interessanti in quanto riporta un aumento nei valori di Sal-IgA nel gruppo exerciser, tuttavia per quanto riguarda l'outcome URTI dai risultati nel confronto tra i 2 gruppi non è possibile affermare che l'esercizio abbia determinato un miglioramento in maniera univoca.

Analizzando i risultati raccolti nella popolazione anziana i giudizi degli autori risultano contrastanti.

Se Nieman¹⁵ e Fahlman³⁰ riportano una ridotta manifestazione di URTI nei gruppi sperimentali, al contrario sempre Fahlman³¹, in uno studio precedente, e Martins³² non riportano alcun cambiamento significativo per questo outcome.

Per quanto riguarda le immunoglobuline Fahlman³⁰ ha riscontrato un aumento delle Sal-IgA nell'aerobic training group. Questo è un risultato estremamente interessante in quanto è riconosciuto quanto le Sal-IgA siano un fattore protettivo contro le URTI. Un altro autore non ha riscontrato alcuna variazione nei valori dell Sal-IgA ma ha rilevato un aumento nei valori di IgA, IgM, ma non IgG.³²

Alla luce di quanto analizzato in questa revisione non è possibile affermare che l'esercizio aerobico a medio lungo termine sia in grado di influenzare l'incidenza di URTI e i livelli di immunoglobuline.

Possiamo affermare che un esercizio aerobico moderato a lungo termine, al contrario di un regime d'allenamento strenuo e prolungato non sia in grado di determinare una condizione di immunosoppressione e quindi di aumentare il rischio di URTI.²

Citochine

4 studi^{20,26,33,34} hanno indagato gli effetti dell'esercizio sui parametri infiammatori, tre sulla popolazione adulta^{20,26,33} ed uno su quella anziana.³⁴

Rhind²⁰ nel suo studio non ha rilevato variazioni nei livelli di IL-2 mentre ha osservato un aumento significativo dell' r-IL-2 alla stimolazione mitogena.

Per quanto riguarda i recettori dell'IL-2 non sono stati osservati cambiamenti nell'espressione del IL-2R α chain CD25, mentre invece è stato ottenuto un aumento nei valori dell' IL-2R β chain CD122, mostrando la possibilità di modificare la funzione immunitaria con un programma di esercizio aerobico moderato a medio-lungo termine. L'assenza di variazioni nei livelli di IL-2 si scontra con quanto riportato in altri studi in cui è stato riportato che un esercizio aerobico abituale è associato ad una maggior produzione di IL-2 nella popolazione anziana²². Questo potrebbe essere legato alla ridotta dimensione campionaria dello studio oppure ad una modalità dell'esercizio non sufficientemente adeguata per determinare cambiamenti in una popolazione adulta.

Due studi hanno riportato risultati differenti sugli effetti dell'esercizio sui livelli di INF- γ ^{26,33}, anche se va specificato che nello studio di Jahromi i risultati erano aumentati a 24 ore ma tornati alla baseline dopo 48 ore. Anche in letteratura non sembra esservi chiarezza in merito a questo aspetto infatti alcuni autori hanno rilevato un aumento nei livelli di INF- γ in seguito all'esercizio^{51,52}, mentre altri una riduzione.^{53,54}

In due studi sempre analizzanti i parametri infiammatori è stato riscontrato una riduzione nei livelli di IL-6²⁶, citochina proinfiammatoria, mentre Campbell³⁴ non è stato in grado di rilevare cambiamenti nei livelli di CPR nel sangue.

Wang²⁶ ha fornito prove sul fatto che l'esercizio regolare aerobico sia in grado di ridurre i marker dell'infiammazione, come riportato anche in un'altra revisione⁴⁹. Tuttavia va sempre sottolineato che i miglioramenti sono stati ottenuti nel gruppo che si allenava in condizioni ipossiche, non riscontrando alcuna variazione negli altri gruppi.

Considerazioni sugli studi inclusi

Le motivazioni alla base dei risultati contrastanti individuati per molti degli outcomes analizzati in questa revisione possono essere ricondotti a vari fattori.

Per quanto riguarda la struttura dello studio, molti presentavano una ridotta dimensione campionaria e l'assenza di informazioni chiare rispetto alle modalità di randomizzazione e assegnazione. Sono aspetti da tenere in considerazione che potrebbero aver influito nel dimostrare l'efficacia o la non efficacia degli interventi. Inoltre, all'interno dei gruppi messi a confronto spesso erano presenti fasce d'età molto ampie con una differenza d'età importante, questo perché i criteri di inclusione rispetto all'età dei partecipanti non erano così rigidi. Quindi, in molti casi venivano confrontati soggetti sani e sedentari, ma che probabilmente differivano in quello che era il loro livello di attività quotidiane ed anche rispetto al loro livello di fitness alla baseline.

La maggior parte degli studi mancava di follow-up a distanza dal termine dell'intervento, ad eccezione dello studio di Martins³². Quindi non è possibile affermare se i risultati ottenuti in positivo sulla funzione immunitaria siano da ricondursi ad un'effettiva modificazione dell'immunità o se siano effetti transitori legati all'aumento del traffico cellulare generato dall'esercizio acuto.

Inoltre va sottolineata un'eterogeneità per quanto riguarda le modalità di raccolta ed analisi dei parametri e delle varie popolazioni di marker immunitari studiati.

Come riportato anche da altri autori⁴⁷, la maggior parte degli studi inclusi in questo lavoro, ad eccezione di quelli che prendono in considerazione l'outcome URTI, mancano di outcomes clinici che consentano di correlare l'effetto positivo sui parametri immunitari, rilevato attraverso gli esami di laboratorio, ad un'effettiva e rilevabile aumentata risposta immunitaria. Infine, nei vari studi i programmi di allenamento risultano eterogenei per quanto riguarda modalità, durata, intensità e numero di sessioni settimanali.

I punti di forza di questa revisione sono il fatto di avere eseguito una selezione sistematica delle evidenze raccolte da studi di ricerca primaria.

Tutti gli RCT inclusi nella revisione sono stati valutati utilizzando "The Cochrane Tool for assessing risk of bias" che consente di dare una panoramica del rigore metodologico con cui sono state ottenute le evidenze disponibili.

CONCLUSIONI

Differenti sono gli aspetti positivi sulla funzione immunitaria riportati dagli studi analizzati. Tuttavia non è possibile giungere ad una risposta univoca sia per i limiti degli studi evidenziati in precedenza, sia perché i meccanismi con cui l'esercizio influisce sul sistema immunitario non sono ancora del tutto noti, considerando anche quelle che sono le strette connessioni con il sistema neuroendocrino e come possano interagire a vicenda.

In nessun studio sono stati riportati effetti avversi imputabili all'esercizio aerobico, a differenza di quanto riportato in letteratura per l'esercizio strenuo prolungato, in grado di influire sulla funzione immunitaria causandone una temporanea soppressione.

Un aspetto fondamentale da indagare è come l'esercizio modifichi il traffico delle cellule immunitarie e come questo possa alterare la suscettibilità nei confronti delle malattie.

Per quanto riguarda l'esercizio a lungo termine è necessario individuare una "dose" ottimale in grado di indurre cambiamenti significativi sul sistema immunitario nella popolazione sana. Questo consentirebbe di produrre lavori in letteratura che abbiano caratteristiche simili e che possano consentire di ottenere risposte più chiare e concrete in merito all'effetto dell'esercizio aerobico a lungo termine sul sistema immunitario.

APPENDICI

Appendice I: Valutazione rischio di bias negli studi inclusi.

La Perriere et al. 1994

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome riportati nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

GUAN-DA SYU et
al.2012

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome riportati nella sezione metodi vengono descritti
Other bias	Unclear risk	Non viene specificato il tempo che trascorre tra l'ultima sessione d'esercizio e il prelievo di sangue in condizioni di riposo eseguito ad ogni follow-up prima dell'ASE.

J.A. Woods et al 1999

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	la randomizzazione è stata eseguita secondo minimizzazione (Begg and Iglewicz, 1980; Pocock, 1983)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non viene descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	4/33 (12.12%) soggetti non hanno completato lo studio. Sono stati esclusi dall'analisi senza eseguire un'analisi intention to treat. Le ragioni del drop-out non sono state riportate
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Unclear risk	Non viene specificato il tempo che trascorre tra l'ultima sessione d'esercizio e il prelievo di sangue.

J.B Mitchell et al. 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	2/23 (8.69%) soggetti non hanno completato lo studio. Sono stati esclusi dall'analisi senza eseguire un'analisi intention to treat. Le ragioni del drop-out sono state riportate.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Jahromi et al. 2014

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di randomizzazione
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di assegnazione
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Jong-Shyan Wang et al. 2010

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Unclear risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias

Jong-Shyan Wang et al. 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

K.L. Campbell et al.2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Nel testo viene riportato che la randomizzazione è avvenuta per blocchi, ma tuttavia non è specificata la modalità con cui è stata eseguita
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non viene descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	High risk	7/202 (3,46%) non hanno completato lo studio. Le ragioni per il dropout non sono riportate e non sono stati inclusi in un'analisi intention to treat
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Unclear risk	Non viene specificato il tempo che trascorre tra l'ultima sessione d'esercizio e il prelievo di sangue.

Fahlman et al.2000

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Fahlman et al. 2003

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non viene descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non viene descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati.
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Nieman et al. 1993

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di randomizzazione
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di assegnazione
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	2/32 (6,25%) soggetti non hanno completato lo studio. Sono stati esclusi dall'analisi senza eseguire un'analisi intention to treat. Le ragioni del drop-out sono state riportate.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	High risk	Il prelievo viene eseguito a distanza di 12 ore dall'ultima sessione d'esercizio, quindi i risultati sono influenzati dagli effetti acuti della sessione d'esercizio.

Panagiota K. Et al. 2002

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di randomizzazione
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Non è specificata la modalità di assegnazione
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	1/20 (5%) partecipanti appartenente al gruppo exerciser escluso dall'analisi per non rispetto dei criteri di inclusione dello studio. Non è stato incluso in un'analisi intention to treat.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome sono stati riportati
Other bias	Unclear risk	Non viene specificato il tempo che trascorre tra l'ultima sessione d'esercizio e il prelievo di saliva eseguito in condizioni di riposo all'ultimo follow-up.

R.A. Martins et al. 2009

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	I pazienti sono stati stratificati per genere ma non viene descritta la modalità con cui sono stati randomizzati
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non viene descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi vengono riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

S. Broadbent et al. 2008

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome descritti nella sezione metodi sono stati riportati
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

S.G. Rhind et al. 1996

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome riportati vengono descritti
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Yi-Ching Chen et al.
2015

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è descritta
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	La modalità di assegnazione non è descritta
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	No cieco o incompleto, ma gli autori della revisione non hanno giudicato che l'outcome potesse essere influenzato dall'assenza di cieco
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	No dati mancanti
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Tutti gli outcome riportati vengono descritti
Other bias	Low risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias.

Appendice II: caratteristiche degli studi esclusi

Autore e anno	Ragione per l'esclusione
Hoffman-Goetz et al.1990	Full-text non trovato
C.R. Host et al.1995	No gruppo di controllo
M.G. Flynn et al. 1999	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione
Baumm et al. 1999	Disegno di studio non RCT
S.Kargotich et al. 2006	Non indaga outcomes immunitari
M.Gleeson et al.2011	La popolazione studiata non è quella indagata nella revisione
Maximiliano Isoppo Schaun et al.2011	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione
Maren S.Fragala et al. 2014	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione
IL-Gyu Ko. 2014	Non indaga outcomes immunitari
Javier Hall-Lopez et al. 2015	La lingua dell'articolo non è conosciuta dal revisore
Jorge Pinto Soares et al. 2015	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione
o. Iyalomhe et al. 2015	La popolazione studiata non è quella indagata nella revisione

BIBLIOGRAFIA

1. Simpson, R. J., Kunz, H., Agha, N. & Graff, R. *Exercise and the Regulation of Immune Functions. Molecular and Cellular Regulation of Adaptation to Exercise* **135**, (Elsevier Inc., 2015).
2. Walsh, N. P. *et al.* Position Statement Part one : Immune function and exercise. 6–63 (2011).
3. Simpson, R. J. & Bosch, J. A. Brain , Behavior , and Immunity Special issue on exercise immunology : Current perspectives on aging , health and extreme performance. *Brain Behav. Immun.* **39**, 1–7 (2014).
4. Fairey, A. S. *et al.* Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J. Appl. Physiol.* **98**, 1534–1540 (2005).
5. Nieman, D. C., Nehlsen-cannarel, S. L., Balk-lamberton, P. A. M. A. J., Yang, H. & Chritton, D. B. W. The Effects of Moderate Exercise Training on Natural Kiefer Cells and Acute Upper Respiratory Tract Infections. 467–473 (1990).
6. Perna, F. M. *et al.* Cardiopulmonary and CD4 cell changes in response to exercise training in early symptomatic HIV infection. *Med. Sci. Sports Exerc.* **31**, 973–979 (1999).
7. Neubauer, O., Reichhold, S., Nersesyan, A., König, D. & Wagner, K. Exercise-induced DNA damage : Is there a relationship with inflammatory responses ? 51–72
8. Mooren, F. C., Lechtermann, A. & Vo, K. Exercise-Induced Apoptosis of Lymphocytes Depends on Training Status “. doi:10.1249/01.MSS.0000139897.34521.E9
9. Suzui, M. *et al.* Natural killer cell lytic activity and CD56(dim) and CD56(bright) cell distributions during and after intensive training. *J. Appl. Physiol.* **96**, 2167–2173 (2004).
10. BAJ, Z. *et al.* IMMUNOLOGICAL STATUS OF COMPETITIVE CYCLISTS BEFORE AND AFTER THE TRAINING SEASON. *Int. J. Sports Med.* **15**, 319–324 (1994).
11. Lancaster, G. *et al.* Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev* **10**, 91–104

- (2004).
12. Kohut, M. L. *et al.* Moderate exercise improves antibody response to influenza immunization in older adults. *Vaccine* **22**, 2298–2306 (2004).
 13. Woods, J. A. *et al.* Cardiovascular Exercise Training Extends Influenza Vaccine Seroprotection in Sedentary Older Adults: The Immune Function Intervention Trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* **57**, 2183–2191 (2009).
 14. Spielmann, G. *et al.* Aerobic fitness is associated with lower proportions of senescent blood T-cells in man. *BRAIN Behav. Immun.* **25**, 1521–1529 (2011).
 15. NIEMAN, D. C. *et al.* PHYSICAL-ACTIVITY AND IMMUNE FUNCTION IN ELDERLY WOMEN. *Med. Sci. Sports Exerc.* **25**, 823–831 (1993).
 16. SHINKAI, S. *et al.* PHYSICAL-ACTIVITY AND IMMUNE SENESCENCE IN MEN. *Med. Sci. Sports Exerc.* **27**, 1516–1526 (1995).
 17. Pedersen, B. K. & Bruunsgaard, H. Possible beneficial role of exercise in modulating low-grade inflammation in the elderly. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **13**, 56–62 (2003).
 18. Phillips, M. D., Flynn, M. G., McFarlin, B. K., Stewart, L. K. & Timmerman, K. L. Resistance training at eight-repetition maximum reduces the inflammatory milieu in elderly women. *Med. Sci. Sports Exerc.* **42**, 314–325 (2010).
 19. Woods, J. A. *et al.* Effects of 6 months of moderate aerobic exercise training on immune function in the elderly. *Mech. Ageing Dev.* **109**, 1–19 (1999).
 20. Rhind, S. G., Shek, P. N., Shinkai, S. & Shephard, R. J. Effects of moderate endurance exercise and training on in vitro and IL-2 receptor expression. 348–360 (1996).
 21. Klentrou, P., Cieslak, T., MacNeil, M., Vintinner, A. & Plyley, M. Effect of moderate exercise on salivary immunoglobulin A and infection risk in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **87**, 153–158 (2002).
 22. Simpson, R. J., Lowder, T. W., Spielmann, G., Bigley, A. B. & Lavoy, E. C. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res. Rev.* **11**, 404–420 (2012).
 23. LaPerriere, A. *et al.* Effects of aerobic exercise training on lymphocyte subpopulations. *Int. J. Sports Med.* **15**, 5–8 (1994).
 24. Mitchell, J. B. *et al.* The effect of moderate aerobic training on lymphocyte proliferation. *Int. J. Sports Med.* **17**, 384–389 (1996).
 25. Wang, J.-S. & Weng, T.-P. Hypoxic exercise training promotes antitumour cytotoxicity of natural killer cells in young men. *Clin. Sci.* **121**, 343–353 (2011).
 26. Wang, J. S., Chen, W. L. & Weng, T. P. Hypoxic exercise training reduces

- senescent T-lymphocyte subsets in blood. *Brain. Behav. Immun.* **25**, 270–278 (2011).
27. Broadbent, S. & Gass, G. Aerobic training increases the stimulated percentage of CD4(+)CD25(+) in older men but not older women. *Eur. J. Appl. Physiol.* **103**, 79–87 (2008).
 28. SYU, G.-D., CHEN, H.-I. & JEN, C. J. Differential Effects of Acute and Chronic Exercise on Human Neutrophil Functions. *Med. Sci. Sport. Exerc.* **44**, 1021–1027 (2012).
 29. Chen, Y.-C., Ho, C.-W., Tsai, H.-H. & Wang, J.-S. Interval and continuous exercise regimens suppress neutrophil-derived microparticle formation and neutrophil-promoted thrombin generation under hypoxic stress. *Clin. Sci.* **128**, 425–436 (2015).
 30. Fahlman, M. M., Morgan, A. L., McNevin, N., Boardley, D. J. & Topp, R. Salivary s-IgA response to training in functionally limited elders. *J. Aging Phys. Act.* **11**, 502–515 (2003).
 31. Fahlman, M. *et al.* Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontology* **46**, 97–104 (2000).
 32. Martins, R. A. *et al.* Effects of Aerobic Conditioning on Salivary IgA and Plasma IgA, IgG and IgM in Older Men and Women. *Int. J. Sports Med.* **30**, 906–912 (2009).
 33. Jahromi, A. S., Zar, A., Ahmadi, F., Krustup, P. & Ebrahim, K. Effects of Endurance Training on the Serum Levels of Tumour Necrosis Factor- α and Interferon- γ in Sedentary Men. *Immune Netw.* **14**, 255–259 (2014).
 34. Foley, N. H. *et al.* NIH Public Access. *Cell* **18**, 1089–1098 (2012).
 35. Soares, J. P. *et al.* Effects of combined physical exercise training on DNA damage and repair capacity : role of oxidative stress changes. (2015). doi:10.1007/s11357-015-9799-4
 36. Schaun, M. I. *et al.* The effects of periodized concurrent and aerobic training on oxidative stress parameters, endothelial function and immune response in sedentary male individuals of middle age. *CELL Biochem. Funct.* **29**, 534–542 (2011).
 37. Flynn, M. G. *et al.* Effects of resistance training on selected indexes of immune function in elderly women. *J. Appl. Physiol.* **86**, 1905–1913 (1999).
 38. Fragala, M. S. *et al.* Leukocyte IGF-1 Receptor Expression during Muscle Recovery. 92–99 (2014). doi:10.1249/MSS.0000000000000392

39. Gleeson, M., Bishop, N., Oliveira, M. & Tauler, P. Influence of training load on upper respiratory tract infection incidence and antigen-stimulated cytokine production. *Scand. J. Med. Sci. Sports* **23**, 451–457 (2013).
40. Iyalomhe, O. *et al.* A standardized randomized 6-month aerobic exercise-training down-regulated pro-inflammatory genes, but up-regulated anti-inflammatory, neuron survival and axon growth-related genes. *Exp. Gerontol.* **69**, 159–169 (2015).
41. Ko, I.-G. *et al.* Proper Exercise Decreases Plasma Carcinoembryonic Antigen Levels with the Improvement of Body Condition in Elderly Women. *TOHOKU J. Exp. Med.* **233**, 17–23 (2014).
42. Kargotich, S. *et al.* Monitoring 6 weeks of progressive endurance training with plasma glutamine. *Int. J. Sports Med.* **28**, 211–216 (2007).
43. Klo, M. B. K. Increased concentrations of interleukin 1- b in whole blood cultures supernatants after 12 weeks of moderate endurance exercise. 500–503 (1999).
44. Mulligan, S. P. *et al.* The effects of altered exercise distribution on lymphocyte subpopulations. 157–164 (1995).
45. Hall-lópez, J. *et al.* Efecto del ejercicio físico de hidrogimnasia sobre la concentración sérica de inmunoglobulina A en mujeres adultas mayores. **32**, 272–277 (2015).
46. Hoffman-Goetz, L., Simpson, J. R., Cipp, N., Arumugam, Y. & Houston, M. E. Lymphocyte subset responses to repeated submaximal exercise in men. *J. Appl. Physiol.* **68**, 1069 LP-1074 (1990).
47. Cao Dinh, H. *et al.* Effects of Physical Exercise on Markers of Cellular Immunosenescence: A Systematic Review. *Calcif. Tissue Int.* **100**, 193–215 (2017).
48. Maes, M. *et al.* Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. *Experientia* **50**, 821–829 (1994).
49. Haaland, D. A., Sabljic, T. F., Baribeau, D. A., Mukovozov, I. M. & Hart, L. E. Is Regular Exercise a Friend or Foe of the Aging Immune System? A Systematic Review. *Clin. J. Sport Med.* **18**, 539–548 (2008).
50. Yan, H. *et al.* Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur. J. Appl. Physiol.* **86**, 105–111 (2001).
51. Sugama, K., Suzuki, K., Yoshitani, K., Shiraishi, K. & Kometani, T. Urinary

excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise.

Exerc. Immunol. Rev. **19**, 29–48 (2013).

52. Heesen, C. *et al.* Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. *BRAIN Behav. Immun.* **17**, 473–481 (2003).
53. Smith, J. K. Long-term Exercise and Atherogenic Activity of Blood Mononuclear Cells in Persons at Risk of Developing Ischemic Heart Disease. *Jama* **281**, 1722 (1999).
54. Lancaster, G. I. Effect of prolonged exercise and carbohydrate ingestion on type 1 and type 2 T lymphocyte distribution and intracellular cytokine production in humans. *J. Appl. Physiol.* **98**, 565–571 (2004).