



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:

Giacomo Maffioletti

Relatore:

Andrea Polli

SOMMARIO

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
<i>Immunità innata e adattiva</i>	6
<i>Sistema immunitario ed esercizio fisico a breve termine</i>	7
MATERIALI E METODI	10
<i>Criteri di eleggibilità</i>	10
<i>Fonti di ricerca</i>	10
<i>Selezione degli studi</i>	12
<i>Estrazione dei risultati</i>	12
<i>Definizione del rischio di bias degli studi inclusi</i>	12
RISULTATI	14
<i>Risultati della ricerca</i>	14
<i>Studi inclusi</i>	15
<i>Misure di outcomes</i>	15
<i>Modalità d'intervento</i>	16
<i>Follow-up</i>	16
<i>Rischio di bias degli studi inclusi</i>	16
Randomizzazione e allocazione	16
Cecità	17
Dati incompleti e reporting selettivo	17
Altre fonti di bias	17
<i>Effetto degli interventi</i>	19
<i>Leucociti</i>	19
<i>Cellule NK</i>	22
<i>Citochine</i>	23
<i>Immunoglobuline</i>	24
DISCUSSIONE	33
<i>Leucociti</i>	33
<i>Cellule NK</i>	35
<i>Citochine</i>	36
<i>Immunoglobuline</i>	38
<i>Considerazioni sugli studi</i>	39
CONCLUSIONE	40
BIBLIOGRAFIA	41
APPENDICI	43
<i>Appendice I: Valutazione rischio di bias negli studi inclusi.</i>	43

ABSTRACT

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.

Le attuali evidenze suggeriscono che l'esercizio fisico abbia un effetto protettivo nei confronti di diverse patologie che creano uno stato di infiammazione cronico (insulino resistenza, aterosclerosi, neurodegenerazione, sviluppo di tumori).

Per quanto riguarda l'esercizio acuto, si è visto come questo faciliti l'aumento di IL-6, adrenalina, cortisolo, ormone della crescita, prolattina e altri fattori che hanno effetti immunomodulatori.

Queste premesse hanno fatto sì che negli anni sia stata prodotta una grossa quantità di letteratura riguardante l'argomento.

L'obiettivo di questa revisione è quello di analizzare, sintetizzare e standardizzare le evidenze esistenti riguardanti l'impatto dell'esercizio fisico sul sistema immunitario nel breve termine in soggetti sedentari sani.

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 sono stati identificati attraverso una ricerca sui principali database: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web Of Science. Sono stati inclusi nella revisione 12 articoli.

Gli studi analizzati indicano che una sessione di esercizio induce un importante aumento del numero di leucociti, un aumento delle citochine e delle cellule natural killer, nonché un incremento della loro attività citotossica, un aumento di IL-6, una diminuzione della concentrazione dei linfociti ed un aumento dei radicali liberi.

Possiamo concludere dicendo che l'esercizio ha un effetto considerevole sul sistema immunitario. Sono scarsi in letteratura studi che correlano le modifiche del sistema immunitario in seguito ad esercizio ad outcomes clinici, pertanto la significatività clinica dei cambiamenti indotti rimane sconosciuta.

È utile chiarire se esista una tipologia di esercizio, influenzata da modalità, durata ed intensità che possa limitare gli effetti indesiderati e aumentarne quelli positivi. Questi aspetti richiederanno maggiore attenzione ed ulteriori ricerche in futuro.

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. E' 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

Sistema immunitario ed esercizio fisico a breve termine

Le attuali evidenze suggeriscono che l'esercizio fisico abbia un effetto protettivo nei confronti di diverse patologie che creano uno stato di infiammazione cronico (insulino resistenza, aterosclerosi, neurodegenerazione, sviluppo di tumori).

Per quanto riguarda l'esercizio acuto, si è visto come questo faciliti l'aumento di IL-6, adrenalina, cortisolo, ormone della crescita, prolattina e altri fattori che hanno effetti immunomodulatori.²

Questo effetto protettivo sembra avere ragion d'essere nell'induzione di un ambiente anti infiammatorio in seguito alla sessione di esercizio, altra ipotesi plausibile è che questo avvenga grazie alla riduzione del grasso viscerale¹.

Queste premesse han fatto sì che negli anni sia stata prodotta una grossa quantità di letteratura riguardante l'argomento.

Tuttavia sino ad ora è stata solo "grattata la superficie" riguardo ai cambiamenti del sistema immunitario relazionati all'esercizio fisico.¹

E' comunemente accettato che l'esercizio acuto possa alterare il numero e la funzione delle cellule circolanti del sistema immunitario innato come neutrofili^{1 16}, monociti e cellule natural killer¹.

L'esercizio acuto può infatti influenzare l'immunità innata, con conseguente linfocitosi e monocitosi, con effetti su NK circolanti (CD3-CD16+CD56+) che sono infatti velocemente mobilizzate nel torrente circolatorio.

Tuttavia la significatività di questi cambiamenti in seguito alla singola sessione di esercizio rimane ad oggi sconosciuta.

Per quanto riguarda l'immunità acquisita durante e dopo l'esercizio acuto si osserva una risposta bifasica, con linfocitosi durante ed immediatamente dopo l'esercizio, con numero di cellule che diminuiscono sotto il livello precedente all'esercizio nelle prime fasi del recupero e con successivo ritorno ai valori di riposo.

Questo potrebbe avere effetti deleteri sul sistema immunitario, infatti, un riposo insufficiente tra sessioni di esercizio prolungate porterebbe alla depressione di diverse funzioni dell'immunità acquisita.¹

Questa depressione è transitoria, ma in assenza di adeguato riposo tra sessioni di esercizio questa temporanea diminuzione nella funzionalità delle cellule porterebbe potenzialmente ad una depressione cronica dell'immunità acquisita.

È stato ampiamente studiato l'effetto sulle SigA salivari.

Una sessione di esercizio moderato ha poco impatto sull'immunità delle mucose, ma esercizio prolungato ed intenso può evocare una diminuzione di secrezione della SigA. È attualmente riconosciuto che ridotti livelli di SigA sono associati ad un maggior rischio di Upper Respiratory Tract Infection (URTI) durante intensi allenamenti. Si è visto che la risposta delle SigA all'esercizio acuto è però variabile e può essere influenzata dalla modalità, intensità e durata dell'esercizio, come anche dallo stato di forma degli individui, ma anche dal metodo di valutazione delle stesse.

Una revisione sistematica ha inoltre evidenziato come sia l'esercizio acuto, che il cronico possano elicitarne risposte diverse in paziente con patologie infiammatorie croniche se comparate a soggetti sani^{1 3}.

È stato evidenziato che un appropriato ammontare di esercizio fisico può controllare i livelli di citochine con funzione pro infiammatoria, e sembra avere effetti benefici sull'invecchiamento^{1 3 30}.

Un aumento dei livelli di attività fisica è associato ad una riduzione nell'incidenza di alcuni tipi di tumori nell'uomo e di una ritardata cachessia associata a neoplasie attive^{4 31}.

In letteratura sono descritti diversi metodi di valutazione dell'impatto dell'esercizio fisico sul sistema immunitario negli umani. Principalmente viene svolta un'analisi delle componenti presenti nel torrente circolatorio o viene valutata la risposta delle componenti immunitarie in vitro in seguito a somministrazione di particolari antigeni o patogeni.

Questi differenti metodi di misurazione presentano vantaggi e svantaggi. La misurazione delle componenti in vitro non permette di determinare l'impatto di questi cambiamenti sul sistema immunitario, mentre la somministrazione di un antigene può dare informazioni

più importanti a riguardo, ma soffre di diverse limitazioni interpretative, in quanto vi è un mix tra risposta primaria, secondaria e terziaria. ¹

Una domanda importante rimane infatti: come è possibile misurare in maniera idonea la funzionalità immunitaria?

Date queste premesse è chiaro come le variabili determinanti gli effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario siano estremamente numerose.

Considerando la grande mole di letteratura prodotta, l'eterogeneità dei soggetti studiati, le diverse tipologie di esercizio, nonché i sistemi di valutazione utilizzati e i numerosi effetti attribuibili, 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 breve termine in una popolazione sana.

MATERIALI E METODI

Criteri 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 solo una popolazione di soggetti malati (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).

Sono stati selezionati studi in cui fosse presente un gruppo di controllo (attivo e inattivo); come outcomes sono stati presi in considerazione le misure di parametri immunologici.

La tipologia di studi presi in considerazione sono Randomized Controlled Trial (RCT).

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 12/12/2016.

Inoltre sono stati ricercati eventuali studi rilevanti nelle bibliografie degli articoli trovati e nelle revisioni che trattano l'argomento.

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	(("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]
Cochrane Central Register of Controlled Trials	#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
Web of Science	#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

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.

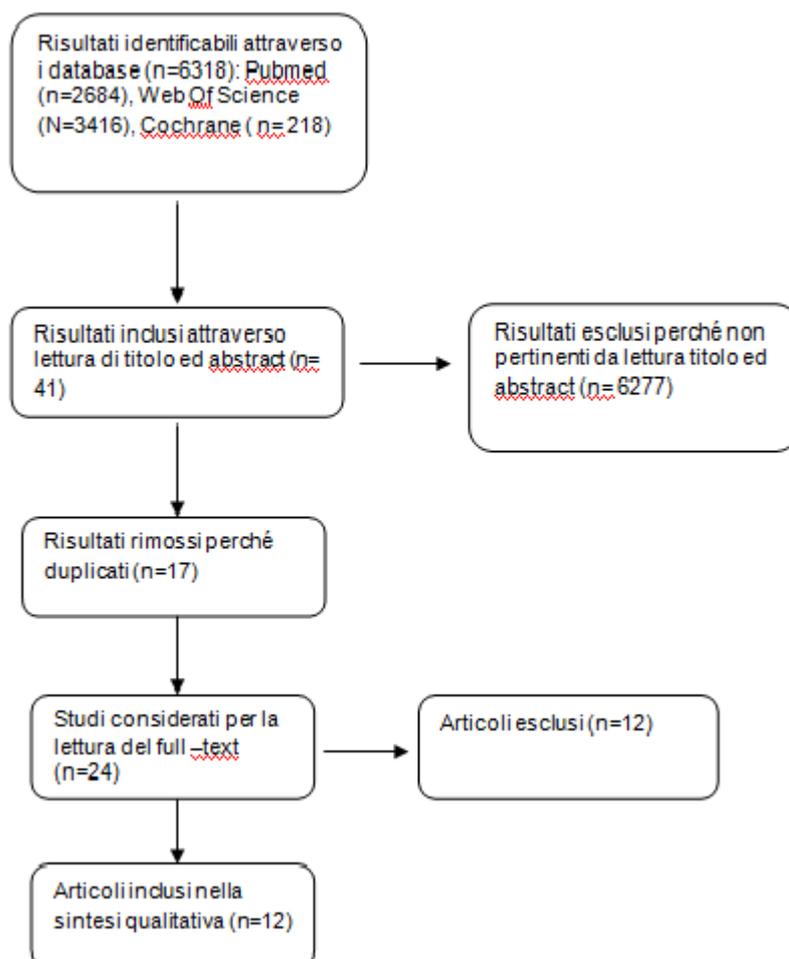
Per ogni dominio valutato è stata riportata una breve descrizione per spiegare in che modo è stato formulato il giudizio rispetto al rischio di bias.

La struttura del “The Cochrane Tool for assessing risk of bias” viene riportato in appendice 1.

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 17 articoli perché duplicati ed ottenuti in più di un database. Sono rimasti 24 articoli considerati come potenzialmente eleggibili e quindi sottoposti alla lettura del full-text, di questi 12 sono stati esclusi in quanto non rispettavano i criteri di eleggibilità (vedi caratteristiche studi esclusi tabella). Sono 12 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 12 RCT, per un totale di 304 partecipanti. Tutti gli studi analizzati indagano gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario a breve termine.

Le caratteristiche degli studi inclusi nella revisione vengono riportati in tabella 2.

Misure di outcomes

La misurazione degli outcomes è stata eseguita in 10^{4 5 6 7 8 9 10 11 12 13} studi su 12^{14 15} attraverso l'analisi di campioni di sangue.

In uno studio la misurazione è stata eseguita con plicometria ed eritema in seguito a sensibilizzazione con antigene¹⁴.

In uno studio sono stati invece raccolti campioni di saliva e valutata la concentrazione di SIgA¹⁵.

In nove studi^{4 5 6 10 11 12 13 14 15} su dodici viene indagato l'effetto dell'esercizio sui cambiamenti nelle varie sottopopolazioni di leucociti. Sono stati indagati aspetti legati all'influenza dell'esercizio sulla concentrazione e fenotipo delle varie sottopopolazioni di linfociti.

Due studi hanno indagato gli effetti dell'esercizio sulla popolazione di citochine^{7 9}.

Per quanto riguarda le citochine, Rhind ha studiato i cambiamenti nella concentrazione di IL-2 e nell'espressione dei suoi recettori, Moyna ne ha valutato la produzione durante e subito dopo l'esercizio.

In un altro studio è stata valutata lo stress ossidativo (cytosolic ROS e glutathione oxidation)⁸.

Otto studi su dodici hanno indagato gli effetti nel breve termine dell'esercizio in seguito ad un programma di allenamento, mentre quattro^{9,10,12,13} studi hanno indagato gli effetti in seguito ad una singola sessione di esercizio acuto senza alcun condizionamento precedente.

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^{12,13,15}, cicloergometro^{6,8,9,11,7,10}, programma di esercizi aerobici⁴ e uno studio hanno utilizzato la corsa sul treadmill¹⁴, e un altro studio il cammino su treadmill¹². La durata dell'intervento è eterogenea, infatti gli interventi variano da una durata di dieci¹⁵ ad un massimo di due ore¹⁴. Nella maggior parte degli studi la durata della sessione d'esercizio è di 30 minuti^{6-8,12}. Diversi studi hanno proposto un protocollo con più sessioni settimanali e con prelievo di campioni in seguito a esercizio^{4,6-8,10,14,15}. Il numero di sessioni varia da una singola sessione^{9,10,12,13,15} ad un massimo di cinque^{6-8,11}. 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^{7,9,11,14}, la HRR (Heart Rate Reserve)^{4,8,20}, la capacità di lavoro massima⁸, in uno studio non è stata valutata la capacità dei soggetti ma solo uno screening medico preliminare¹³. Due studi presentano un gruppo di controllo attivo^{12,13}, negli altri casi i soggetti non sono sottoposti ad alcuna attività. La maggior parte degli studi sono stati eseguiti in condizioni normossiche, uno studio ha valutato l'effetto dell'esercizio aerobico in condizioni di ipossia⁶.

Follow-up

I periodi considerati come follow-up sono eterogenei. In diversi studi i soggetti sono stati sottoposti ad una singola sessione di intervento^{6,9,10,12-14}. La durata di intervento per gli altri studi varia da cinque giorni¹¹ a 24 settimane⁸. Anche negli studi dove i soggetti sono stati sottoposti ad intervento maggiore della singola sessione di esercizio sono stati estrapolati i dati riguardanti gli effetti a breve termine.

Rischio di bias degli studi inclusi

Randomizzazione e allocazione

I dodici studi analizzati sono classificati come "Unclear risk" per quanto riguarda le modalità di assegnazione nascosta per le modalità di randomizzazione. In nessuno di questi studi specificano le modalità di randomizzazione ed assegnazione.

Cecità

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

Dati incompleti e reporting selettivo

Undici studi su dodici sono stati definiti "Low Risk". Negli studi analizzati vi è un report completo degli outcome e i gli outcome riportati vengono descritti nella sezione risultati. Solo uno studio¹⁶ è stato considerato "High Risk" in quanto non vengono riportati in modo esauriente gli outcomes riguardanti la popolazione linfocitaria.

Altre fonti di bias

Dieci studi su dodici sono stati considerati "Low Risk", lo studio di Harper Smith et al.2011 è stato considerato "Unclear Risk" a causa della modalità di misurazione dell'outcome e della sensibilizzazione ad antigene sperimentale. Un altro studio⁸ è stato considerato come "Unclear Risk" in quanto 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.

Figura 1: Grafico riassuntivo del rischio di bias complessivo

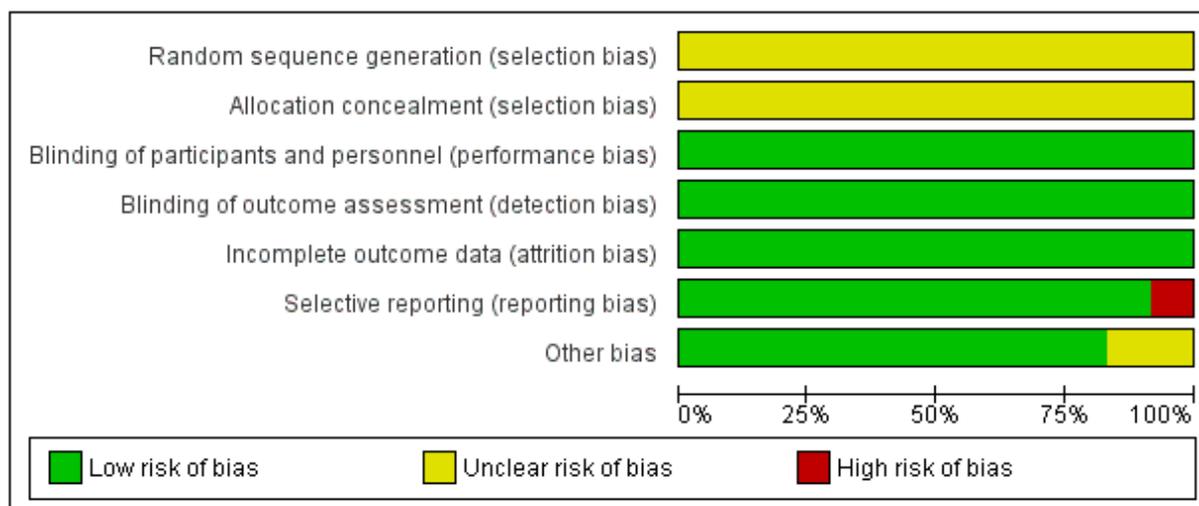


Figura 2: Grafico del rischio di bias complessivo

	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
Chen2015	?	?	+	+	+	+	+
Crist1989	?	?	+	+	+	+	+
Fahlman1999	?	?	+	+	+	●	+
Fahlman 2003	?	?	+	+	+	+	+
Hoffman Goetz 1990	?	?	+	+	+	+	+
Inoue 2004	?	?	+	+	+	+	+
Moyna1996	?	?	+	+	+	+	+
Moyna1996(1)	?	?	+	+	+	+	+
Rhind1996	?	?	+	+	+	+	+
Smith 2011	?	?	+	+	+	+	?
Syu 2011	?	?	+	+	+	+	?
Taribian 2009	?	?	+	+	+	+	+

Effetto degli interventi

Leucociti

Nello studio di Fahlman ⁵ vengono misurati parametri immunitari nella popolazione anziana. Il gruppo esercizio aerobico è stato sottoposto ad un programma di allenamento di dieci settimane, il gruppo controllo è rimasto inattivo. I parametri immunitari sono stati ottenuti prima e dopo un exercise trial effettuato prima e dopo il programma di allenamento.

Per quanto riguarda i linfociti non si è assistito ad una differenza statisticamente significativa di CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ , CD3-/CD56+/CD16+ tra gruppo esercizio e gruppo controllo. È stata riscontrata una differenza significativa dopo 10 settimane di allenamento in CD3+/CD8+ e CD3-/CD56+/CD16+ con una diminuzione significativa nel gruppo esercizio ed un aumento significativo nel gruppo controllo, nello studio non viene però specificato in quale valutazione è stata riscontrata (prima dell'esercizio, dopo o dopo due ore dalla cessazione).

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative di alcun tipo nella risposta proliferativa dei linfociti al mitogeno.

Lo studio di Rhind ⁷, ha evidenziato un aumento significativo rispetto alla baseline a sessanta minuti di esercizio di leucociti circolanti ($p < 0.01$), linfociti ($p < 0.05$) e granulociti ($p < 0.05$) sia prima che dopo il programma di allenamento.

Prima del programma di allenamento leucocitosi e granulocitosi hanno continuato ad incrementare nel periodo di riposo con aumento del 77% ($p < 0.001$) e del 74% ($p < 0.01$) rispettivamente sopra i livelli presenti a riposo fino a 120 minuti. Dopo il programma di allenamento la risposta è stata comunque simile, senza un cambiamento statisticamente significativo.

Viene registrata una linfocitosi statisticamente significativa ($P < 0.05$) a sessanta minuti di esercizio, sia prima che dopo l'allenamento. La concentrazione dei linfociti è scesa del 35% sotto i valori a riposo a trenta minuti dopo l'esercizio, questo fenomeno si è attenuato ($p < 0.05$) dopo l'esecuzione del programma.

Il livello di monociti circolanti si sono innalzati in seguito alla sessione di esercizio, ma senza raggiungere la significatività.

Per quanto riguarda le cellule T helper CD3+ CD4+ sono diminuite per quanto riguarda la percentuale relativa, ma il loro numero è aumentato a causa di una associata linfocitosi.

Per quanto riguarda il sottoinsieme dei linfociti vi è stato un aumento di CD3+T cells (40%, $p<0.001$) durante l'esercizio sopra i livelli a riposo sia prima che dopo il programma di allenamento. CD3+ è diminuito in seguito alla sessione di esercizio ed è rimasto sotto la baseline fino a due ore dopo l'esercizio (44%, $p<0.001$). I valori prima e dopo il programma erano simili, ma dopo il programma più vicini ai valori a riposo ($p<0.05$).

Sessanta minuti di esercizio hanno prodotto un aumento del 22% di CD4 e del 16% rispettivamente prima e dopo l'allenamento, in seguito all'esercizio le CD4 sono scese del 14% ($p<0.05$) rispetto alla baseline a due ore dalla fine dell'esercizio, mentre in seguito al programma già ai 30 minuti questo andamento è attenuato, mentre alle 2 ore è ritornato in maniera significativa verso i valori baseline ($p<0.05$). Durante l'esercizio il livello di CD4 si è alzato del 70%($p<0.01$) e del 57%($p<0.05$) rispettivamente prima e dopo il programma di allenamento. È interessante notare come la risposta all'esercizio acuto sia statisticamente significativa ($p<0.05$).

È stato inoltre registrato un declino nel conteggio dei CD8 dopo l'esercizio(19%, $p<0.05$), persistito fino a due ore dalla sua cessazione, dopo l'allenamento la media del conteggio dei CD8 a trenta e sessanta minuti non differiva in maniera significativa dai valori a riposo o dai valori pre training. La sessione di esercizio è stata accompagnata da una significativa diminuzione del rapporto CD4+/CD8+, non cambiata dal programma di allenamento.

Nello studio di Syu ⁸ l'esercizio acuto ad alta intensità(ASE) ha immediatamente innalzato lo stress ossidativo (cytosolic ROS e glutatione oxidation). ASE ha indotto uno stato ossidativo risultante in una accelerazione dell'apoptosi dei neutrofili. Non sono presenti cambiamenti statisticamente significativi.

In questo studio i soggetti sono stati esposti ad un periodo di allenamento cronico moderato e successivamente di de-training. È interessante segnalare che gli effetti provocati dall'ASE sono diminuiti in seguito ad un mese di allenamento cronico moderato.

Nello studio di Moyna ¹⁰ si è evidenziata una diminuzione nella percentuale delle T e B cells circolanti ($p<0.001$) in seguito alla singola sessione di esercizio.

Non è stato osservata un cambiamento nella proporzione delle cellule CD8.

Non sono state rilevate differenze relative al sesso.

Lo studio di Hoffman-Goetz ¹¹ che indaga gli effetti di esercizio al cicloergometro per cinque giorni ha riportato valori di ematocrito aumentati del 6,5-5,2-3,8% ai giorni 1,3,5 rispettivamente. La concentrazione di monociti nucleari è aumentata in modo significativo nei giorni 1,3($p<0.05$). Le CD3+cells sono diminuite statisticamente al giorno 1 e 3($p<0.001$). Il gruppo controllo ha mostrato diminuzione nella percentuale di T-lymphocytes al giorno 5 ($p<0.05$). il submaximal exercise ha indotto una riduzione dei T-helper/inducer nei giorni 1,3,5 rispetto alla condizione pre esercizio, la riduzione è significativa solo al terzo giorno($p<0.01$). La popolazione CD8+ non è stata modificata dall'esercizio.

Si è osservato nel conteggio dei leucociti mononucleati un aumento significativo da subito dopo l'esercizio alle due ore successive (34.20%, $P=0.013$, 21.25%, $P=0.03$) per esercizio moderato ed intenso.

Nel conteggio dei neutrofili si è osservata una differenza significativa tra i valori pre esercizio e due ore post esercizio in entrambe i gruppi ($P=0.009$, $P=0.005$) per l'esercizio moderato ed intenso

Nel conteggio dei linfociti si è osservata una diminuzione significativa (19.31%, $P=0.05$) a due ore dopo l'esercizio nel gruppo ad alta intensità.

Nello studio di Inoue ¹³, che indaga gli effetti dell'esercizio ad alta, media e bassa intensità, si è riscontrato un aumento significativo dei neutrofili circolanti del 20.0%($p<0.01$) e del 15.5%($p<0.01$) a un ora rispettivamente nei gruppi ad alta e media intensità. Aumento significativo del serum lactoferrin di 48.3%($p<0.01$) e 33%($p<0.01$) rispettivamente in alta e media intensità subito dopo l'esercizio. La concentrazione totale di ferro non ha mostrato differenza statisticamente significative. L'attività antibatterica e la concentrazione di ferro non han mostrato differenze statisticamente significative. L'antibacterial activities of serum dopo l'esercizio ha mostrato un aumento significativo di 31.2($p<0.05$) e 25.4($p<0.05$)rispettivamente nel gruppo ad alta e media intensità.

Un altro studio ⁶ ha riportato una riduzione nella formazione di NDMP (neutrophil-derived micropartile) e del 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, in seguito ad esercizio svolto in condizioni di ipossia (Hypoxic Exercise Test) al termine della sessione.

Nello studio di Harper Smith ¹⁴, da cui vengono estrapolati soltanto i dati riguardanti lo studio uno del trial, si è visto che dopo la somministrazione di un nuovo antigene, una singola sessione di corsa su treadmill della durata di due ore ha mostrato una riduzione significativa della risposta immunitaria mediata dalle T cells al nuovo antigene quattro settimane dopo la sensibilizzazione rispetto al gruppo controllo inattivo.

Cellule NK

Uno studio⁴ ha esaminato l'attività citotossica delle cellule NK immediatamente prima e dopo venti minuti di esercizio su treadmill in seguito ad un programma di allenamento durato sedici settimane in un gruppo esercizio (PET) ed in un gruppo controllo (NEC) sulla popolazione anziana.

Per l'autore⁴ Il livello basale dell'attività delle cellule NK è risultato maggiore nel gruppo esercizio rispetto al controllo ($p < 0.05$) (PET 38.2percent specific lysis vs NEC 28.8%SL). In seguito alla sessione di esercizio su treadmill entrambe i gruppi hanno mostrato un aumento significativo dell'attività NK (PET 38.2 a 57.4%SL vs NEC 28.8%SL a 37.8%SL). L'aumento in seguito all'esercizio è stato comunque maggiore nel gruppo PET ($p < 0.05$) rispetto al gruppo controllo (PET 57.8%SL vs NEC 37.8%SL).

Per quanto riguarda NCMC (natural cell-mediated-cytotoxicity) si è evidenziato un aumento significativo nel gruppo esercizio nel campione post exercise trial prima del programma di allenamento, i valori sono ritornati alla baseline al prelievo dopo due ore dalla cessazione dell'attività. E' stata inoltre riscontrata una riduzione statisticamente significativa nel gruppo controllo, ma non nel gruppo esercizio dopo le dieci settimane di programma di allenamento.

La sessione di esercizio ha prodotto un incremento statisticamente significativo delle NK cells, leggermente maggiore dopo il programma di allenamento (1.4fold, $p < 0.001$) rispetto a (1.3fold, $p < 0.01$)⁷.

La concentrazione di NK cells(CD3-,CD16+,CD56+) è aumentata durante l'esercizio ad ogni stage dell'esercizio ($p < 0.001$)⁹.

Si è osservato che NKCA è aumentata ($p > 0.001$) durante i primi sei minuti di esercizio senza ulteriori cambiamenti, nonostante un aumento ($p < 0.001$) nel numero e nella proporzione delle cellule NK circolanti durante l'esercizio a 70%, 85% della Vo_{2max} . Tutte le modificazioni erano indipendenti dal sesso e dal livello di fitness dei soggetti⁹.

La percentuale di NK-associate antigen è stata influenzata significativamente dall'esercizio con aumento del 55,4% ($p < 0.05$) e 73% ($p < 0.01$) al giorno uno e tre rispettivamente, al giorno cinque c'è stato un andamento in aumento, seppur non statisticamente significativo¹¹.

Citochine

Per quanto riguarda l'espressione di IL-2R α (CD25) l'esercizio acuto ha provocato un aumento significativo nel conteggio dei CD25+. In seguito al programma di allenamento il maggior aumento di IL2R (30%, $p < 0.001$) è stato osservato a sessanta minuti, ovvero al termine dell'esercizio.

È stata inoltre studiata l'espressione di IL-2R β (CD122), questa ha mostrato un incremento della concentrazione di CD122 del 36% ($p < 0.05$) dopo il programma⁷.

In uno studio¹² dove viene indagato l'esercizio di alta e moderata intensità non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nella popolazione di IL-6 in seguito ad esercizio.

Da un altro autore viene riportato che la produzione di IL-1 e INF γ cresce all'aumentare di intensità e durata del test. IL-4 non è cambiata durante l'esercizio⁹.

È stato osservato un aumento nella concentrazione di plasma proteina C-reattiva (CRP) subito dopo l'esercizio rispetto alla condizione pre esercizio a 60% Vo_{2max} (48.76%, $p = 0.003$) e 75% Vo_{2max} (47.33%, $P = 0.009$).

Per quanto riguarda plasma creatin kinase (CK) vi è stato un aumento significativo dopo l'esercizio moderato ed intenso rispetto alla condizione pre esercizio (8.83%, $P = 0.003$ e 11.5%, $P = 0.001$) rispettivamente. È stata inoltre riscontrato un aumento significativo a due ore dopo l'esercizio rispetto alla condizione pre esercizio ($P = 0.005$, $P = 0.043$) per l'esercizio moderato ed intenso rispettivamente¹².

Immunoglobuline

Lo studio di Fahlman et al.2003 effettuato su una popolazione anziana indaga gli effetti di un programma di allenamento aerobico (deambulazione). Si è evidenziato un incremento significativo delle s-IgA rispetto al gruppo controllo 48 ore dopo l'esercizio dopo nove e diciassette settimane di intervento, mentre nessuna variazione è stata osservata per i valori di secrezione delle s-IgA nel gruppo controllo. Nel confronto tra i due gruppi c'è stata una riduzione significativa delle s-IgA nei valori di secrezione delle s-IgA del gruppo controllo rispetto al gruppo esercizio aerobico.

Studi esclusi

In seguito alla lettura del full-text dodici articoli sono stati esclusi: quattro studi¹⁸⁻²¹ non rispettavano i criteri di eleggibilità riguardanti la modalità di esercizio proposta stabiliti per questa revisione, uno non indagavano outcomes immunitari sistemici²², sette non erano RCT^{23 24 25 26 27 28 29}: In uno studio²⁷ non era presente un gruppo controllo, in sei ^{23 24 25 26 28 29} non è presente randomizzazione dei soggetti.

Le motivazioni per l'esclusione sono state riportate in Tabella 3.

Tabella 2: Caratteristiche studi inclusi

Autore e Anno	Popolazione	Scopo/Outcome	Trattamento	Numero di valutazioni	Risultati
DM Crist 1989	14 Soggetti anziani di sesso femminile divisi in 2 gruppi: physical exercise training (PET, n=7, mean età=73) e non exercise control condition (NEC, n=7, mean età=71)	Esaminare l'influenza di acute treadmill exercise su natural killer cell tumor cytotoxicity in vitro nelle donne anziane dopo la partecipazione a physical exercise training program o non-exercise control condition.	<p>PET condition: esercizi calistenici ideati per migliorare la capacità aerobica e la performance neuromuscolare. Esercizio aerobico eseguito per almeno 20 minuti a heart rate maggiore del livello di riposo del 50% della riserva cardiaca, prescritta dopo treadmill exercise, includendo warm-up e cool-down ogni sessione è durata approssimativamente e 60 min e ripetuta per 3 volte a settimana per 16 settimane. NEC condition: non è stato prescritto alcun esercizio.</p>	Dopo il periodo di sperimentazione sono stati raccolti campioni di sangue (cytotoxic activity of NK cells) prima e 20 minuti dopo treadmill exercise.	Dopo l'acute treadmill exercise entrambi i gruppi han mostrato un aumento nell'attività delle NK. L'aumento della citotossicità nel PET condition è stata significativamente maggiore (p<0.05) di quanto osservato nel NEC.

<p>M Fahiman et al. 1999</p>	<p>29 donne attive (età 70-87 anni) assegnate a exercise group (n=15, mean età=76) o control group (n=14, mean età=77).</p>	<p>Indagare gli effetti di un endurance training program della durata di 10 settimane su parametri selezionati della funzione immunitaria in donne anziane.</p>	<p>Exercise group: camminano 3 giorni a settimana alla 70%HR. La durata il primo giorno è stata di 20' ed è stata aumentata di 5' ogni giorno fino a 50'(alla settimana 3). control group: ha mantenuto la normale attività quotidiana.</p>	<p>Campioni di sangue raccolti a riposo in entrambe i gruppi, in exercise group dopo 20' e dopo 2h di riposo. I campioni sono stati raccolti prima dell'endurance training e dopo 10 settimane di endurance training, dopo post-training experimental trial (camminata 20' a 70%HR)</p>	<p>CD3+, CD8+, CD3-, CD56+, CD16+ hanno mostrato una diminuzione significativa in exercise group ed un aumento significativo in control group dopo 10set di training. No differenze significative per quanto riguarda la risposta proliferativa dei linfociti ai mitogeni. Aumento significativo di NCMC in exercise group dopo il trial prima delle 10 sett di training con un ritorno alla baseline dopo 2h. Dopo 10 sett di training anche a 2h NCMC è rimasta elevata. C'è stata una riduzione significativa nel control group dopo 10 settimane nelle NCMC a riposo.</p>
<p>M Fahiman et al. 2003</p>	<p>49 volontari (anziani low-functioning) divisi in 4 gruppi: strenght training (ST, n=13), aerobic training (AT, n=11), o combination (CT, n=13), o control (C, n=10)</p>	<p>Indagare gli effetti di tre differenti tipi di esercizio su s-IgA in una popolazione di anziani, maschi e femmine, con funzionalità limitata.</p>	<p>AT group: inizio con 10' di camminata aerobica nella settimana 1, ogni settimana incremento di 4' fino a raggiungere 35'. C group: non ha effettuato esercizio.</p>	<p>campioni di saliva raccolti a settimana 0 (pre), 9 (mid), 17 (post). I campioni mid e post sono stati raccolti dopo 48h dall'ultima sessione di esercizio.</p>	<p>AT mostra un significativo aumento delle s-IgA da pre a metà a post intervento. Non ci sono stati cambiamenti significativi nella secretion rate. Nel confronto tra i due gruppi c'è stata una riduzione significativa delle s-IgA, nei valori di secrezione delle s-IgA.</p>

<p>A.D. Harper Smith et al. 2011</p>	<p>32 individui sani (uomini). Subjects (n=16, mean età 26), Controls (n=16, mean età 27.7).</p>	<p>Esaminare l'effetto dell'esercizio sulle fasi di induzione e elicitazione della risposta immunitaria ad un nuovo antigene nonché gli effetti di due ore di esercizio moderato.</p>	<p>Subjects: corsa da 18 a 30 km distribuiti su 3 sessioni sett. (la durata di ogni sessione è di 2 ore) Controls: 2h seduti a riposo nello stesso laboratorio.</p>	<p>Studio uno: Plicometria e eritema misurati in seguito ad esercizio e sensibilizzazione con antigene(DPCP).</p>	<p>Si è visto, usando un metodo sperimentale di sensibilizzazione, che una singola sessione di esercizio moderato prolungato riduce significativamente sia l'induzione che l'elicitazione della risposta immunitaria mediata da T cells in vivo.</p>
<p>YC Chen et al 2015</p>	<p>60 adulti sedentari uomini. 3 gruppi: aerobic interval training (AIT)(n=20, mean età=23.2), moderate continuous training (MCT)(n=20, mean età=23.1), control group (CTL)(n=20, mean età=23.3).</p>	<p>Stabilire una strategia di esercizio efficace nel migliorare la capacità aerobica e simultaneamente diminuire il rischio di trombosi in fiammatoria associata a stress ipossico.</p>	<p>AIT group: ciclo ergometro con warm-up per 3-min al 30% Vo2max, poi 5 cicli di esercizi da 3-min ciascuno a 80% Vo2max alternati a 3-min di recupero attivo al 40% Vo2max, infine 3-min cool-down a 30% Vo2max. MCT group: medesimo warm-up e cool-down dell'AIT group. Il periodo di allenamento è stato di 30 min al 60% della Vo2max. CTL group: ha mantenuto le proprie abitudini in quanto a dieta ed attività fisica per 5 settimane.</p>	<p>Ogni soggetto ha effettuato hypoxic exercise(HE, 100W a 12%O2 per 30-min) test 2 giorni prima e 2 giorni dopo l'intervento. A riposo e subito dopo il test sono stati raccolti campioni di sangue per misurare neutrophil-derived microparticle(NDMP) e MP-mediated thrombin generation (TG) in condizioni di ipossia.</p>	<p>Sia in AIT che in MCT si attenuano simultaneamente l'attivazione indotta da HE delle vie di coagulazione intrinseche aumentando i livelli di plasma FVIII e accorcia il tempo parziale attivo della tromboplastina è aumentato tissue factor (TF)-rich/phosphatidylserine(PS)-espose e i livelli di NDMP. È aumentato il picco e la frequenza dei TG promoted da neutrofilii/NDMP. Sia AIT che MCT hanno attenuato gli effetti del HE test su fattore di coagulazione VIII/fibrinogeno l'accorciamento di aPTT. Inoltre i due regimi di esercizio hanno significativamente diminuito TF-rich/PS-exposed NDMP formazione e depresso i neutrofilii/NDMP-mediated dynamic TG a riposo e dopo HE test. Inoltre sia AIT che MCT hanno migliorato neutrofilii/NDMP-promoted TG con regolazione disordinata dell'espressione dei fattori procoagulanti durante HE, che potrebbe ridurre il rischio di trombosi ipossica.</p>

<p>SG. Rhind et al. 1996</p>	<p>15 uomini sedentari. Training group (n=9) e Control Group (n=6).</p>	<p>Indagare la risposta immunitaria ad una sessione di esercizio al cicloergometro prima e dopo un allenamento di endurance moderato.</p>	<p>Training group: 30min di esercizio continuo su cicloergometro 4-5 giorni/settimana per 12 settimane. (60%Vo2max)</p>	<p>Campioni di sangue raccolti immediatamente prima della sessione di esercizio, dopo 30', 60' di esercizio, a 30', 120' dopo l'esercizio.</p>	<p>L'esercizio ha aumentato significativamente CD16+, CD25+ NK rispetto a baseline (p<0.05). Aumentato significativamente IL-2R dopo allenamento (p<0.05).</p>
<p>GD Syu et al. 2011</p>	<p>13 uomini sani, divisi in Exercise group (n=8) e Control Group (n=5).</p>	<p>Indagare se e come acute severe exercise (ASE) e chronic moderate exercise (CME) regolano in maniera opposta l'apoptosi dei neutrofili.</p>	<p>Tutti i soggetti hanno effettuato un iniziale ASE su cicloergometro con incremento dei carichi fino ad esaurimento. È stato effettuato ASE test una volta al mese. Exercise group: 2 mesi CME (30min al giorno, 5 giorni a settimana a 60% maximal workload), e 2 mesi detraining. Control group: mantenute le medesime abitudini per 2 mesi.</p>	<p>Campioni di sangue raccolti immediatamente prima e dopo ASE.</p>	<p>ASE iniziale ha immediatamente innalzato lo stress ossidativo (cytosolic ROS e glutatione oxidation). ASE ha indotto uno stato ossidativo risultante in accelerazione dell'apoptosi dei neutrofili. Non sono presenti cambiamenti statisticamente significativi.</p>

<p>NM Moyna et al. 1996</p>	<p>32 individui (maschi n=16 mean età=24.9, femmine n=16 mean età=23.3, endurance exercise per almeno 30 min 3 volte/settimana). 32 individui sedentari (maschi n=16 mean età=25.0, femmine n=16 mean età=23.8) assegnato a control condition o exercise condition</p>	<p>Studiare l'effetto dell'esercizio sul numero di cellule NK e sulla loro attività citotossica (NKCA)</p>	<p>Exercise condition: consiste in un protocollo incrementale al cicloergometro di 3 periodi da 6 min a 55%, 70%, 85%Vo2max. Control condition: è rimasto seduto inattivo sul cicloergometro.</p>	<p>Campioni di sangue raccolti alla baseline, 6', 12', 18 durante l'esercizio e 2h dopo l'esercizio.</p>	<p>La proporzione di T cells(CD3+) e B cells(CD19+) si è ridotta in maniera significativa. NK cells(CD3-CD16+, CD56+) è aumentata durante l'esercizio. NKCA è aumentata (p>0.001) durante i primi 6'di esercizio senza ulteriori cambiamenti, nonostante un aumento (p<0.001) nel numero e nella proporzione delle cellule NK circolanti durante l'esercizio a 70%, 85% della Vo2max. Il cambiamento nelle cellule NK è risultato indipendente dal sesso</p>
<p>NM Moyna et al. 1996</p>	<p>32 individui (maschi n=16 mean età=24.9, femmine n=16 mean età=23.3, endurance exercise per almeno 30 min 3 volte/settimana). 32 individui sedentari (maschi n=16 mean età=25.0, femmine n=16 mean età=23.8) assegnato a control condition o exercise condition.</p>	<p>Indagare l'effetto di acute continuous incremental exercise sulla funzione mitogena di linfociti e sulla produzione di citochine in soggetti attivi e sedentari.</p>	<p>Exercise condition: consiste in un protocollo incrementale al cicloergometro di 3 periodi da 6 min a 55%, 70%, 85%Vo2max. Control condition: è rimasto seduto inattivo sul cicloergometro.</p>	<p>Campioni di sangue raccolti alla baseline, 6', 12', 18 durante l'esercizio e 2h dopo l'esercizio.</p>	<p>Si è osservata diminuzione significativa di T-cells e B-cells (p<0.001) e un aumento significativo di NK-cells (p<0.001) durante ogni stage dell'incremental exercise test. La produzione di IL-1 e INFy aumenta durante ogni stage del test. IL-4 non è cambiata durante l'esercizio. Le modificazioni erano indipendenti dal sesso e dal livello di fitness dei soggetti.</p>

<p>L Hoffman-Goetz et al. 1990</p>	<p>18 individui sani maschi divisi in exercise group (n=9, mean età=24,5) o control group (n=9, mean età=22,8)</p>	<p>Indagare gli effetti di ripetute prove di esercizio submassimale al cicloergometro nel cambiamento della percentuale nel torrente sanguigno di linfociti T(Cd3+cells), T-Helper/inducer subset(CD4+cells) e T-Cytotoxic/suppressor subset(CD8+) e su cellule con attività NK(Leu7+)</p>	<p>Exercise group:cicloergometro, 65 percento della Vo2max per 1h per 5 giorni consecutivi. Control group: seduti a riposo sul cicloergometro per 1h per 5 giorni consecutivi.</p>	<p>Campioni di sangue raccolti immediatamente prima (dopo che i soggetti sono stati seduti a riposo per 15') subito dopo l'esercizio (dopo 3') al giorno 1,3,5.</p>	<p>La percentuale di ematocrito è aumentata del 6,5-5,2-3,8% ai giorni 1,3,5 rispettivamente. Mononuclear leukocyte è aumentato significativamente a day 1,3(p<0.05). Blood lactate aumentato in day 1,3,5. differenza statistica nel group exercise. CD3+cells sono diminuite statisticamente in days1 e 3(p<0.001). Control group ha mostrato diminuzione nella percentuale di T-lymphocytes a day5 (p<0.05). Submaximal exercise ha in dotto una riduzione dei T-Helper/inducer a day 1,3,5 rispetto alla condizione pre esercizio, la riduzione è significativa solo al day3(p<0.01). CD8+ non è stata modificata dall'esercizio. La percentuale di NK-associate antigen è stata influenzata significativamente dall'esercizio con aumento del 55,4(p<0.05) e 73,0(p<0.01) al day1,3 rispettivamente.</p>
------------------------------------	--	--	--	---	---

<p>B Tartibian et al. 2009</p>	<p>18 individui sani maschi sedentari, assegnati a moderate intensity/exercise group (Vo2max=60%, n=10) e a intensive exercise group (Vo2max=75%, n=8).</p>	<p>Indagare i cambiamenti nella popolazione di leucociti e markers di danno muscolare, nonché i livelli plasmatici di markers pro-infiammatori in risposta a treadmill exercise di due diverse intensità (moderate, intensive).</p>	<p>Moderate intensity exercise group: cammino su treadmill a 60% Vo2max, dopo 5' warm-up, per 30'. Intensive exercise group: cammino su treadmill a 75% Vo2max per 30', dopo 5' warm-up</p>	<p>Campioni di sangue raccolti immediatamente prima della sessione di esercizio, dopo 5' e 2 ore dalla fine dell'esercizio</p>	<p>Aumento dei markers infiammatori significativo a 5' sia in intensive exercise group che moderate intensity/exercise (p<0.05). Non c'è alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi a 5' e 2h (p>0.05).</p>
<p>Inoue et al. 2004</p>	<p>24 individui maschi sani divisi in 3 gruppi: high (n=8, mean età=26.5), middle (n=8, mean età=25.6), low intensity (n=8, mean età=26.5) exercise</p>	<p>Determinare le concentrazioni di: serum lactoferrin e serum antibacterial activity prima e dopo l'esercizio</p>	<p>Tutti i gruppi hanno effettuato 5000 step/s. High intensity exercise group 180 step/min, middle intensity exercise group 130 step/min, low intensity exercise group 80 step/min.</p>	<p>campioni di sangue raccolti prima, immediatamente dopo, 1h e 4h dopo l'esercizio. Misurati neutrofilo circolanti, serum lactoferrin, concentrazione totale di ferro, attività antibatterica, concentrazione e serum iron, serum antibacterial activities.</p>	<p>Aumento significativo dei neutrofilo circolanti del 20.0% (p<0.01) e del 15.5% (p<0.01) a 1h rispettivamente in high e middle intensity exercise group. Aumento significativo del serum lactoferrin di 48.3% (p<0.01) e 33% (p<0.01) rispettivamente in high e middle intensity exercise group subito dopo l'esercizio. La concentrazione totale di ferro non ha mostrato differenza statisticamente significativa. L'attività antibatterica e la concentrazione di ferro non hanno mostrato differenze statisticamente significative. L'antibacterial activity of serum dopo l'esercizio ha mostrato un aumento significativo di 31.2 (p<0.05) e 25.4 (p<0.05) rispettivamente in high e middle intensity exercise group</p>

Tabella 3: Caratteristiche degli studi esclusi

IS Svendsen et al.2016	No gruppo controllo, modalità di esercizio non indagata dalla revisione (esercizio aerobico in normossia, ipossia)
Fragalà et al.2015	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione (esercizio aerobico+cold water immersion)
C Malm et al. 2004	Viene studiata la risposta infiammatoria in seguito ad esercizio all'interno dell'epimisio
MG Flynn et al.1999	La modalità d'esercizio non è quella indagata dalla revisione
AM Cardoso et al.2012	Non è presente randomizzazione dei soggetti
KM Edwards et al.2006	Non è presente randomizzazione dei soggetti
B McNeil et al.1991	Non è presente randomizzazione dei soggetti
A Kendall et al.1990	Non è presente randomizzazione dei soggetti
CR Host el al.1995	No gruppo controllo
M Oliveira et al.2010	Non è presente randomizzazione dei soggetti
AM Niess et al.2002	Non è presente randomizzazione dei soggetti
IG Ko et al.2014	La modalità di esercizio non è quella indagata dalla revisione

DISCUSSIONE

Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di indagare le evidenze scientifiche disponibili, in modo da determinare e sintetizzare quali siano le risposte del sistema immunitario all'esercizio fisico a breve termine nella popolazione sana.

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

Uno dei fattori che influisce maggiormente sul giudizio è 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.

Leucociti

Per quanto riguarda i leucociti vi è concordanza nell'osservare una leucocitosi transitoria e bifasica durante la sessione di esercizio. Questa leucocitosi porta ad un grande incremento di granulociti, principalmente neutrofili^{13 7 12} e linfociti, con minor aumento di monociti durante l'esercizio.

In una seconda fase si può notare una diminuzione nel conteggio dei linfociti, che scende sotto i valori di baseline dalla cessazione dell'esercizio^{7 10 12}.

Questa diminuzione non sembra però interessare tutta la popolazione di linfocitaria, infatti le cellule CD8+ sembrano non risentire di modifiche in seguito all'esercizio acuto^{7 10 11}.

Gli effetti acuti dell'esercizio possono essere almeno in parte spiegati dall'attivazione del sistema simpatico-adrenergico.

Vi sono evidenze contrastanti riguardo all'influenza dell'intensità dell'esercizio sulla risposta del sistema immunitario, secondo un altro autore⁷ la risposta acuta all'esercizio è influenzata sia dalla sua intensità che dalla durata, affermazione che pare essere smentita da Tartibian, il quale non ha evidenziato alcuna differenza significativa tra i gruppi a moderata e alta intensità nel conteggio totale di leucociti, linfociti e neutrofili.

Questo aumento è probabilmente dovuto al reclutamento di tutta la sottopopolazione linfocitaria nel compartimento vascolare indipendentemente dall'intensità dell'esercizio¹².

E' interessante notare come nonostante una singola sessione di esercizio produca una piccola, ma comunque significativa alterazione nella percentuale e nel numero totale di linfociti T, esercizi dello stesso tipo ripetuti per più giorni consecutivi, o in seguito ad un programma di allenamento, portano ad una normalizzazione di questi cambiamenti fenotipici^{11 7}.

Indagando lo stato ossidativo si è evidenziato come una sessione di esercizio acuto possa accelerare la apoptosi dei neutrofili, mediata da un aumento nella concentrazione di radicali liberi (ROS)⁸. È utile segnalare che in uno studio⁸ gli effetti dell'esercizio cronico hanno avuto effetti contrari all'esercizio acuto, diminuendo l'effetto dello stesso in seguito ad un programma di allenamento. Attraverso l'induzione di un aumento di ROS l'esercizio potrebbe shiftare lo stato dei neutrofili verso uno stato pro infiammatorio e apoptotico, spiegando, almeno parzialmente, gli effetti avversi che l'esercizio acuto può avere sull'immunità innata. L'interpretazione dei risultati ottenuti porta l'autore ad affermare che sarebbe consigliabile praticare esercizio moderato cronico, piuttosto che esercizio acuto, segnaliamo comunque che anche in questo studio non vi è alcuna correlazione con outcome clinici, inoltre non erano presenti differenze statisticamente significative.

In diversi studi^{7 12 13} si evidenzia inoltre un aumento dei neutrofili in seguito all'esercizio. Questo sembrerebbe in contrasto con quanto sostenuto da Syu
È possibile che un ambiente infiammatorio possa portare a mobilitare un alto numero di neutrofili, e che l'esercizio incrementi la de granulazione e fagocitosi dei neutrofili, ma studi precedenti hanno mostrato come ci sia una ridotta de granulazione in risposta a stimolazione batterica che può durare diverse ore a riposo. Questo fatto indica che nonostante l'esercizio possa mobilitare un numero di neutrofili altamente funzionali nel torrente circolatorio, durante il riposo la loro capacità di rispondere a stimoli esogeni potrebbe essere diminuita^{1 16 17}.

Sulla popolazione anziana si è invece evidenziato che non sono presenti cambiamenti nella popolazione linfocitaria in seguito ad esercizio acuto⁵, è necessario segnalare che lo studio in questione ha maggiormente indagato gli effetti a lungo termine dell'esercizio,

risulta quindi difficile capire se questo fenomeno sia davvero ascrivibile alla singola sessione di esercizio.

È possibile affermare, in base agli studi analizzati, che nella popolazione adulta avvenga una risposta acuta alla singola sessione di esercizio caratterizzata da aumento della popolazione leucocitaria e successiva diminuzione dei linfociti entro due ore dalla cessazione dell'attività. Questa diminuzione dei linfociti può pertanto portare ad una transitoria depressione dell'immunità acquisita¹.

Non possibile sapere, in base agli studi analizzati se questi cambiamenti siano influenzati in maniera maggiore da intensità e durata ^{7 13} o dalla sola intensità ¹² dell'esercizio.

Dagli studi analizzati è emerso che questi cambiamenti non sono influenzati dal sesso¹⁰. Inoltre sulla popolazione anziana questi cambiamenti sembrano essere di portata inferiore rispetto alla popolazione sana adulta⁵.

Cellule NK

Per quanto riguarda le cellule NK i risultati sono concordi nel mostrare un aumento della popolazione delle NK cells in seguito alla singola sessione di esercizio ^{4 5 9 11}, con un ritorno ai valori di baseline entro le due ore dalla sua cessazione.⁵

È stato documentato un incremento dell'attività totale delle cellule NK nel sangue periferico già dopo sei minuti di esercizio al 55% della Vo2max ⁹, con aumento della concentrazione di cellule NK conseguente ad incremento dell'intensità dell'esercizio⁷.

In uno studio è stato riscontrato un aumento della concentrazione di cellule NK in seguito ad esercizio acuto preceduto da un programma di allenamento basato su esercizio aerobico⁴.

Inoltre Hoffman Goetz riporta come la ripetuta esposizione ad esercizio sottomassimale porti ad un consistente aumento nella percentuale di NK cells.

È stato evidenziato un aumento dell'attività citotossica ^{4 9} che non segue parallelamente l'aumento in numero delle cellule NK. La NKCA è infatti duplicata, mentre il numero di NK circolanti è aumentato di circa dieci volte.

È plausibile che questo fenomeno sia causato da una minore funzione citotossica delle cellule reclutate a livello del torrente circolatorio rispetto a quelle presenti alla baseline. È plausibile che l'aumento indotto dall'esercizio nella concentrazione delle catecolamine nel plasma possa aver soppresso la funzione delle NK cells.

Gli studi analizzati sono concordi nel riportare un persistente aumento della percentuale di NK cells in risposta ad una singola sessione di esercizio, anche quando ripetuto o preceduto da programma di allenamento. E' possibile che l'intensità e la durata dell'esercizio giochino un ruolo determinante nell'aumento della concentrazione di cellule NK⁷.

Dagli studi analizzati è emerso che questi cambiamenti non sono influenzati dal sesso¹⁰.

Dato il ruolo potenziale delle cellule NK nell' immunosorveglianza, si ritiene che un aumento delle NK cells indotto dall'esercizio possa avere potenzialmente un ruolo di prevenzione delle malattie e di mantenimento della salute⁴. Questo effetto positivo sembra inoltre essere maggiore o comunque non diminuire in seguito a più sessioni di esercizio e ad esercizio cronico. In precedenti studi era infatti stato riportato che un aumento dei livelli di attività fisica sono associati con una riduzione nell'incidenza di alcuni tipi di tumori nell'uomo e di una ritardata cachessia associata a neoplasia attive⁴.

Citochine

Per quanto riguarda l'espressione di IL2r alfa (CD25) è stato riportato in letteratura che una sessione di esercizio può portare ad una transitoria diminuzione o aumento della sua espressione, dipendente dalla quantità di esercizio anaerobico coinvolta nell'esercizio.

In studi da noi analizzati si assiste ad un aumento di CD25 durante l'esercizio⁷. Dopo il programma di allenamento la concentrazione di cellule CD25 mobilizzata durante l'esercizio comprendeva soprattutto cellule NK CD16 e questo potrebbe riflettere un aumento nella proporzione di cellule che esprimono alta o media affinità ai recettori IL-2.

L'aumento nel numero di cellule NK CD122+ circolanti ha potenzialmente un significato fisiologico, dato che queste cellule sono in grado di rispondere in modo veloce e vigoroso al IL-2.

Queste cellule NK rappresentano infatti i precursori delle lymphokine-activated killer (LAK), che giocano un ruolo importante attraverso la attività citolitica al IL-2 nella risposta immediata ad infezioni o neoplasie⁷. L'afflusso di cellule NK responsive a IL-2

nel torrente periferico con una sessione di esercizio acuto è in grado quindi di aumentare l'attività NK/LAK.

Rhind et al affermano che una singola sessione di esercizio moderato induca un rapido, selettivo e ampio cambiamento nel numero e nella proporzione della sottopopolazione linfocitaria e leucocitaria.

Per quanto riguarda IL-6 ¹² vi è stato un aumento del suo livello nel plasma subito dopo la sessione di esercizio. Vi è stato inoltre un aumento di serum Creatin Kinase (CK), L'assenza di una differenza significativa tra esercizi di diversa intensità suggerisce che l'esercizio, indipendentemente dall'intensità dello stesso, abbia causato un aumento nell'attività della serum CK.

Gli studi da noi analizzati, riportano un picco della concentrazione di IL-6 raggiunto appena terminato l'esercizio o comunque immediatamente dopo, seguito da una rapida riduzione verso i livelli a riposo.

Attualmente questo fenomeno viene imputato all'attività contrattile dell'apparato muscolo scheletrico. L'apparato muscolo scheletrico di per se sembra essere infatti una delle maggiori fonti di rilascio di IL-6 nel sangue circolante in risposta all'esercizio. Il fatto che il tipo di esercizio fosse il cammino può suggerire che IL-6 sia rilasciata dagli arti inferiori e che questo causi successivamente un aumento dei livelli di IL-6 nel plasma¹².

Per quanto riguarda il legame tra CK serum (come indice di danno muscolare) e IL-6 (citochina anti infiammatoria) non è stata riscontrata una correlazione tra IL-6 e CK.

Viene confermato, come già descritto in letteratura, che un marcato aumento di IL-6 non è correlato a danno muscolare.

Esercizi di differente intensità non hanno mostrato differenze nelle concentrazioni di IL-6. Questo ci suggerisce che sia la durata dell'esercizio ad avere la maggior influenza sulla produzione di IL-6.

Per quanto riguarda la concentrazione di proteina C-reattiva (CRP), questa era elevata in maniera significativa subito dopo l'esercizio, questo andamento è continuato dopo le 2 ore di recupero per l'esercizio moderato, mentre in maniera non significativa per l'esercizio intenso. In letteratura altri studi non riportano un aumento di CPR, per quanto riguarda gli studi da noi analizzati questo sembra essere modulato dalla presenza di IL-6. Il rilascio di IL-6 dalle strutture muscolari contrattili potrebbe aver prodotto una risposta anti-infiammatoria riflessa in seguito da un aumento di CRP.

Inoltre non è stata rilevata una differenza dovuta all'intensità dell'esercizio, questo ci suggerisce che ancora una volta che questo non sia un fattore determinante per la produzione di CPR¹².

In un altro studio non vengono riportati cambiamenti significativi nella concentrazione di IL-4 in seguito all'esercizio, suggerendo che questa non sia influenzata dall'attività fisica. Mentre è stato notato un aumento della IL-1beta come anche di INF γ in seguito ad esercizio di breve durata e bassa intensità⁹, dato che sembra confermare quanto detto da Tartibian.

Immunoglobuline

Tra gli studi inclusi solo uno studio ha analizzato gli effetti dell'esercizio sulle immunoglobuline salivari SIgA¹⁵, è difficile trarre conclusioni sull'effetto a breve termine, in quanto difficile scindere i risultati a breve da quelli a lungo termine. Le misurazioni sono state infatti effettuate a quarantotto ore di distanza dall'esercizio in seguito ad un programma di allenamento aerobico. Un dato interessante che si osserva è come nella popolazione in studio (anziani funzionalmente limitati) l'esercizio aerobico porti ad un aumento dei livelli di s-IgA. Si è visto però che il livello di s-IgA nel gruppo esercizio aerobico era maggiore in modo significativo rispetto al gruppo controllo. Questo dato è interessante, infatti diversamente da altri studi dove è stato analizzato l'effetto di una singola sessione di esercizio su atleti adulti, l'esercizio non ha portato ad una diminuzione dei livelli di s-IgA.

Questo studio supporta quindi la teoria che l'esercizio, in una popolazione di anziani funzionalmente limitati, potrebbe portare ad un aumento di s-IgA e quindi essere un fattore protettivo nei confronti di patologie respiratorie, al contrario di quanto sembra accadere in una popolazione di atleti adulti.

Vista la limitatezza degli studi risulta comunque necessario approfondire gli effetti di una singola sessione di esercizio nell'anziano o nell'adulto sedentario sulla concentrazione di s-IgA.

Considerazioni sugli studi

Gli studi analizzati hanno presentato diverse criticità.

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.

Va inoltre sottolineata l'eterogeneità della modalità di raccolta ed analisi dei parametri e delle varie popolazioni di marker immunitari studiati.

Gran parte degli studi inclusi^{4 5 6 7 8 11 14 15} hanno esaminato gli effetti di una singola sessione di esercizio seguita da un programma di allenamento, questo fa sì che le informazioni ricavate siano difficilmente attribuibili alla sola risposta acuta all'esercizio fisico.

Gli studi analizzati 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 di esercizio.

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.

CONCLUSIONE

L'esercizio fisico ha effetti considerevoli sul sistema immunitario. Una singola sessione di esercizio induce un importante aumento del numero di leucociti, un aumento delle citochine e delle cellule natural killer, nonché un incremento della loro attività citotossica, un aumento di IL-6, una diminuzione della concentrazione dei linfociti ed un aumento dei radicali liberi.

Un aumento della concentrazione delle cellule NK e della loro attività citotossica potrebbe essere un fattore positivo per il sistema immunitario, giocando un ruolo importante nella prevenzione di determinate patologie e nel mantenimento della salute.

D'altra parte l'induzione di un ambiente infiammatorio e la diminuzione della concentrazione linfocitaria conseguente la sessione di esercizio potrebbe avere effetti deleteri sulla salute dei soggetti.

Pur essendo potenzialmente l'esercizio fisico uno strumento economico ed efficace nell'alterare la suscettibilità a patologie infettive o modificare outcomes ad esse legati non vi è ad oggi una diretta evidenza scientifica che permetta di dire se questo possa essere in grado di migliorare la funzionalità del sistema immunitario.

Sono scarsi in letteratura studi che correlino le modifiche del sistema immunitario in seguito ad esercizio ad outcomes clinici, pertanto la significatività clinica dei cambiamenti indotti rimane sconosciuta.

È utile chiarire se esista una tipologia di esercizio, influenzata da modalità, durata ed intensità che possa limitare gli effetti indesiderati e aumentarne quelli positivi.

Inoltre nella nostra revisione sono stati indagati gli effetti su una popolazione sana e sedentaria, sarebbe auspicabile un maggior interesse verso gli effetti ottenuti nella popolazione affetta da patologie (diabete, obesità, neoplasie).

Questi aspetti richiederanno maggiore attenzione ed ulteriori ricerche in futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh, N. P. et al. Position Statement Part one : Immune function and exercise. 6–63 (2011).
2. 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).
3. Ploeger, H. et al. Exercise and Inflammation in Pediatric Crohn's Disease. *Int. J. Sports Med.* 33, 671–679 (2012).
4. DM Crist, Laurel Traeger Mackinnon, Robert F. Thompson, Hemming A. Attenbom, P. A. E. Physical Exercise Increases Natural Cellular-Mediated Tumor Cytotoxicity in Elderly Women. (1989).
5. Fahlman, M. et al. Effects of endurance training on selected parameters of immune function in elderly women. *Gerontology* 46, 97–104 (2000).
6. Chen, Y., Ho, C., Tsai, H. & Wang, J. Interval and continuous exercise regimens suppress neutrophil-derived microparticle formation and neutrophil-promoted thrombin generation under hypoxic stress. 436, 425–436 (2015).
7. 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).
8. Syu, G.-D., Chen, H. & Jen, C. J. Severe Exercise and Exercise Training Exert Opposite Effects on Human Neutrophil Apoptosis via Altering the Redox Status. *PLoS One* 6, (2011).
9. Moyna, N. M. et al. Exercise-induced alterations in natural killer cell number and function. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 74, 227–233 (1996).
10. Moyna, N. M. et al. The effects of incremental submaximal exercise on circulating leukocytes in physically active and sedentary males and females. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 74, 211–218 (1996).
11. L Hoffman-Goetz, J Randall Simpson, N Cipp, Y Arumugam, M. H. Lymphocyte subset responses to repeated submaximal exercise in men. 1990, (1990).
12. B.Tartibian, N. Azadpoor, A. A. Effects of two different type of treadmill running on human blood ... (2009).
13. Inoue, H., Sakai, M., Kaida, Y. & Kaibara, K. Blood lactoferrin release induced by running exercise in normal volunteers : antibacterial activity. 341, 165–172 (2004).
14. Smith, A. D. H. et al. Exercise-induced stress inhibits both the induction and elicitation phases of in vivo T-cell-mediated immune responses in humans. *BRAIN Behav. Immun.* 25, 1136–1142 (2011).
15. 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).
16. PJ Robson, AK Blannin, NP Walsh, LM Castell, M Gleeson, Effects of Exercise Intensity, Duration and Recovery on in vitro Neutrophil Function in Male Athletes. (1998)
17. HM Alessio, Exercise-induced oxidative stress (1993).
18. 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).
19. Fragala, M. S. et al. Leukocyte IGF-1 Receptor Expression during Muscle Recovery. 92–99 (2014). doi:10.1249/MSS.0000000000000392
20. Svendsen, I. S., Hem, E. & Gleeson, M. Effect of acute exercise and hypoxia on markers of systemic and mucosal immunity. *Eur. J. Appl. Physiol.* 116, 1219–1229 (2016).
21. 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).
22. Malm, C. et al. Leukocytes , cytokines , growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. 3, 983–1000 (2004).
 23. Oliveira, M. & Gleeson, M. The influence of prolonged cycling on monocyte Toll-like receptor 2 and 4 expression in healthy men. 251–257 (2010). doi:10.1007/s00421-009-1350-9
 24. Mm, R. T. C. O. Basal expression of leukocyte iNOS-mRNA is attenuated in moderately endurance-trained subjects. 3, 93–95 (2002).
 25. Bagatini, M. D. & Martins, Caroline, A. C. Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic exercise on blood cell count and oxidative stress in trained ... Acute effects of resistance exercise and intermittent intense aerobic middle-aged women. (2012). doi:10.1590/S0100-879X2012007500166
 26. Edwards, K. M., Burns, V. E., Ring, C. & Carroll, D. Individual differences in the interleukin-6 response to maximal and submaximal exercise tasks. J. Sports Sci. 24, 855–862 (2006).
 27. Host, C. R., Norton, K. I., Olds, T. S., Lowe, E. L. A. & Mulligan, S. P. The effects of altered exercise distribution on lymphocyte subpopulations. Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. 72, 157–164 (1995).
 28. MACNEIL, B, Hoffman-Goetz L, Kendall A, Houston M, A. Y. Lymphocyte proliferation responses after exercise in men: fitness, intensity, and duration effects. Cell. Mol. Immunol. (1991). doi:10.1038/cmi.2014.106
 29. KENDALL, A, Hoffman-Goetz L, Houston M, MacNeil B, A. Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. (1990).
 30. Kathryn E Nichol, Wayne W Poon, Anna I Parachikova, David H Cribbs, Charles G Glabe, Carl W Cotman. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer micetoward a response coincident with improved cognitive performanceand decreased amyloid. (2008)
 31. Shamgar Ben-Eliyahu, Gayle G. Page, Steven J. Schleifer. Stress, NK cells, and cancer: Still a promissory note (2007).

APPENDICI

Appendice I: Valutazione rischio di bias negli studi inclusi.

DM Crist et al.1989

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

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)	High Risk	Non vengono riportati i dati riguardanti la popolazione linfocitaria
Other bias	Low Risk	Lo studio sembra libero da altre potenziali fonti di bias

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

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	Unclear Risk	La modalità di misurazione dell'outcome

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

SG 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

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	Unclear Risk	Non viene specificato il tempo intercorso tra l'ultima sessione di esercizio e il prelievo di sangue in condizioni di riposo eseguito ad ogni follow-up prima dell'ASE

NM Moyna 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

NM Moyna et al.1996(1)

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

L Hoffman-Goetz et al.1990

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

B Tartibian et al.2009

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

Inoue et al.2004

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

