



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. 2017/2018

Campus Universitario di Savona

Effetti a breve termine dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario in soggetti sani. Revisione Sistematica di RCT

Candidato:

Dott.ssa FT Franchin Sara

Relatore:

Dott. FT OMPT

Andrea Polli

Indice generale

ABSTRACT.....	5
INTRODUZIONE.....	7
Il Sistema Immunitario: informazioni di base.....	7
Esercizio Fisico e Sistema Immunitario.....	8
MATERIALI E METODI.....	11
Criteri di eleggibilità.....	11
Fonti di ricerca.....	12
Selezione degli studi.....	15
Estrazione dei risultati.....	15
Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi.....	15
Studi inclusi.....	21
Caratteristiche degli studi.....	21
Soggetti.....	21
Caratteristiche di intervento.....	21
Misure di outcome.....	22
Analisi della qualità: Analisi del Rischio di Bias.....	23
Selection Bias.....	23
Performance Bias.....	23
Detection Bias.....	23
Attrition Bias.....	23
Reporting bias.....	24
Other biases.....	24
Articoli inclusi ed effetto dell'intervento.....	26

Effetti degli interventi sugli outcome misurati.....	39
Leucociti.....	39
Sottopopolazioni di linfociti.....	41
Cellule NK.....	42
Citochine.....	44
Immunoglobuline.....	47
Altro.....	48
Studi esclusi.....	49
DISCUSSIONE.....	51
Limiti e punti di forza della revisione.....	60
CONCLUSIONE.....	61
BIBLIOGRAFIA.....	63
APPENDICI.....	67
Appendice 1: Articoli esclusi e relativa motivazione.....	67
APPENDICE 2: Strumento per la valutazione del rischio di bias secondo“ The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention – Assessing risk of bias in included studies”.....	70

ABSTRACT

Background: L'esercizio aerobico regolare ha una grande quantità di effetti benefici sull'organismo, fra cui la riduzione dello stato infiammatorio cronico basale, un fattore di rischio per una grande quantità di patologie cardiovascolari e metaboliche croniche. Poiché queste patologie sono molto diffuse nella società moderna, i recenti studi si sono concentrati sull'influenza dell'esercizio sul sistema immunitario, per comprenderne gli effetti in maniera approfondita ed individuarne le possibili applicazioni.

Obiettivi: Questa revisione si prefigge di ricercare, analizzare e sintetizzare la letteratura disponibile riguardante gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario nel breve termine, esaminando eventuali differenze legate al tipo e alla posologia dell'esercizio ed individuandone le possibili applicazioni pratiche.

Materiali e Metodi: La revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). La ricerca è stata svolta tramite tre database online: MEDLINE, Cochrane Central e Web of Science. Sono stati inclusi studi RCT in lingua inglese che indagassero gli effetti dell'esercizio sui parametri del sistema immunitario in popolazioni di adulti sani, di età compresa fra 18 e 65 anni. E' stata svolta una valutazione del rischio di bias utilizzando il "Cochrane risk of bias assessment tool".

Risultati: Dalla ricerca sono stati ottenuti 4311 risultati, di cui 2653 sono stati sottoposti a scrematura tramite lettura di titolo ed abstract dopo eliminazione dei duplicati. 168 articoli sono stati sottoposti a lettura del full-text, di cui 61 risultavano idonei all'inclusione: 29 indagano gli effetti dell'esercizio sul sistema immunitario nel lungo termine, 30 nel breve termine e due li in entrambi. In questa revisione sono stati inclusi 32 articoli riguardanti gli effetti dell'esercizio sul sistema immunitario nel breve termine.

Conclusioni: L'esercizio aerobico sembra avere un effetto sulle cellule del sistema immunitario e la loro attività anche in seguito ad una singola somministrazione. Tuttavia, dagli studi analizzati non è stato possibile arrivare ad una conclusione rispetto agli effetti di differenti tipi, intensità, frequenza e durate degli interventi, sia per la mancanza di concordanza fra gli studi che per le criticità individuate negli articoli. Sarebbe però interessante chiarire questi aspetti tramite ulteriori ricerche per individuarne le possibili applicazioni pratiche.

INTRODUZIONE

Il Sistema Immunitario: informazioni di base

Il sistema immunitario è lo strumento di difesa dell'organismo contro le minacce derivanti dall'ambiente circostante, protegge dallo sviluppo di patologie e lesioni tissutali e avvia i processi di guarigione. La risposta immunitaria è composta da una complessa interazione di molecole e cellule differenti, che vengono distinte in due componenti principali: il sistema immunitario innato e il sistema immunitario adattivo o acquisito, che si differenziano per velocità e specificità di intervento^{[1][2]}.

Il sistema immunitario innato costituisce la prima linea di difesa dell'organismo ed ha un'azione veloce ed aspecifica attivata in presenza di agenti infettivi, sostanze chimiche irritanti, lesioni tissutali da traumi meccanici ed ustioni. È inoltre responsabile della risposta infiammatoria. È composto da diversi tipi di cellule fra cui i macrofagi, i quali all'incontro con gli agenti patogeni producono citochine e mediatori dell'infiammazione fra cui l'interleuchina 1 (IL-1) e l'interleuchina 6 (IL-6), o richiamano neutrofili che svolgono la loro funzione di fagocitosi. Vi sono poi le proteine plasmatiche e il sistema del complemento che producono sostanze opsonizzanti per distruggere le cellule indesiderate; le cellule Natural Killer (NK) che possiedono capacità citolitiche per distruggere cellule infettate da virus o altri tipi di cellule maligne, avvalendosi anche della produzione di interferoni come l'INF γ . Gli interferoni sono delle citochine che possono essere di tipo 1 α o β , che offrono protezione da infezioni virali, o di tipo 2 anche dette INF γ che favoriscono la presentazione del complesso di maggior istocompatibilità di tipo II (MHC – II), implicati nel riconoscimento degli antigeni esposti sulla membrana cellulare. Infine si hanno le cellule dendritiche che sono cellule specializzate presentanti antigeni, ovvero “antigen presenting cells” (APC) che danno inizio alla risposta immunitaria adattiva^[2].

La risposta adattiva o acquisita è più lenta e interviene contro agenti nocivi specifici o ai quali l'organismo è già stato esposto, tramite i linfociti T e linfociti B. Solitamente il processo viene attivato dalla presentazione di un antigene alla cellula T con un MHC di classe I, se prodotto in maniera endogena dalla cellula, e con MHC di classe II se l'antigene è stato precedentemente processato e poi esposto da una APC. La presenza del MHC assicura che vengano attaccate solo cellule estranee all'organismo, “non self”. La cellula T si lega quindi a questa cellula grazie alla

presenza di corecettori nella sua membrana e successivamente si attiva, dando inizio ad una divisione rapida o espansione clonale con cui vengono prodotte più cellule T helper in grado di fronteggiare l'agente patogeno con l'antigene a cui è stato esposto ^[1].

Il tipo di MHC che presenta l'antigene determina anche da che cellula T verrà mediata la risposta immunitaria: agli MHC di classe I si legano le cellule con corecettori CD8, ovvero i linfociti T citotossici, mentre agli MHC di classe II si legano le cellule T con corecettori CD4, o Linfociti T helper. I linfociti T citotossici inseriscono delle perforine nelle membrane delle cellule a cui si legano per indurne l'apoptosi, come le cellule NK. I linfociti T helper si suddividono in Th1 e Th2 principalmente per il tipo di citochine che producono: Th1 secernono Interleuchina 2 (induce la proliferazione di linfociti T e favorisce la divisione di CD8+) e interferone γ (attiva i macrofagi e richiama cellule NK), mentre Th 2 produce interleuchine 4, 5, 6 e 10 che favoriscono la produzione di anticorpi. La produzione di questi anticorpi o immunoglobuline, è effettuata dai linfociti B che mediano appunto la risposta anticorpo-mediata o umorale. Anch'esse presentano dei recettori, i BCR, che si legano ad antigeni specifici. Una volta attivate, la maggior parte si trasformano in plasmacellule, che producono una grande quantità di anticorpi, le altre diventano cellule di memoria che rimangono a disposizione in caso di una nuova esposizione allo stesso patogeno presentante l'antigene specifico. Alternativamente, i linfociti B possono presentare l'antigene sulla propria membrana per interagire poi con i linfociti T helper, che producono citochine in grado di stimolare la divisione e maturazione dei linfociti B. Le cellule B possono anch'esse rilasciare citochine, come ad esempio IL-10 o il fattore di crescita trasformante β (TGF - β) ^[1].

Esercizio Fisico e Sistema Immunitario

L'esercizio svolto in maniera regolare ha una grandissima quantità di effetti benefici sull'organismo: promuove la perdita di massa adiposa e migliora la capacità aerobica e cardiovascolare^[3], ha un effetto preventivo su molte patologie croniche quali il diabete mellito, la dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità, le patologie cardiovascolari e polmonari, il cancro e la depressione^[4] e riduce l'incidenza di infezioni batteriche e virali.

L'esercizio fisico sembra avere degli effetti sulle cellule immunitarie, fra cui citochine che promuovono l'infiammazione come IL-6, TNF α , CRP, e quelle che la attenuano, come IL-10. Tramite questi effetti, sembra che l'esercizio sia in grado di ridurre lo stato infiammatorio cronico di base che è associato allo sviluppo di patologie croniche cardiovascolari, metaboliche

e polmonari^[5]. Vista l'influenza dell'esercizio sul sistema immunitario, negli ultimi anni è cresciuto l'interesse e lo studio dei possibili effetti di quest'ultimo come mezzo preventivo per tali condizioni patologiche. Se, però, viene riconosciuto che l'esercizio fisico svolto in maniera regolare ed adottato nel proprio stile di vita sia un mezzo per migliorare la competenza e regolazione della funzione immunitaria, rimane ancora poco chiaro l'effetto che ha una singola sessione di esercizio sul sistema immunitario^[6].

Anch'esso sembra avere effetti positivi sull'organismo: permette un miglioramento dell'omeostasi del glucosio, una migliore sensibilità all'insulina, favorisce una risposta anti-infiammatoria da parte del muscolo scheletrico e determina dei cambiamenti a livelli di marker sanguigni^[7]. Gli effetti antiinfiammatori dell'esercizio sembrerebbero essere favoriti dalla secrezione di IL-6 da parte dei muscoli e conseguente risposta di IL-10 e IL-1ra che vengono rilasciati insieme al cortisolo, attenuando così i livelli di infiammazione sistemica^[8] e di stress ossidativo^[9].

Inoltre, in seguito ad una sessione di esercizio acuta si possono osservare delle alterazioni del numero ed attività delle cellule appartenenti al sistema immunitario innato: durante l'esercizio vi è un aumento di concentrazione di neutrofili che permane anche per ore dopo la sessione di esercizio^{[10] [11]} e un aumento di concentrazione di cellule NK^{[6] [10]}.

Per quanto riguarda i linfociti, sembra esserci una risposta di natura bifasica: durante l'esercizio aumentano in maniera consistente ma, una volta terminata l'attività, incominciano a ridursi velocemente. A circa 1-2 ore dalla fine dell'esercizio viene raggiunto il nadir, che può essere anche inferiore alla quantità di linfociti pre-esercizio, per poi ritornare ai livelli pre-esercizio entro le 24 ore. Sembra che i linfociti mobilizzati, però, siano principalmente cellule di memoria e non sia stimolata la produzione di nuove cellule^[6].

Rispetto alla risposta immunitaria derivante dalla mucosa, come le immunoglobuline secrete nel tratto respiratorio, si osservano delle riduzioni di IgA nella saliva dopo esercizio come lo sci, il nuoto, la corsa e l'esercizio massimale su treadmill. L'esercizio submassimale invece non sembra avere un effetto sulle SigA^[10].

L'osservazione dell'aumento con conseguente riduzione degli indici immunitari circolanti ha sollevato l'ipotesi che l'esercizio fisico acuto, soprattutto ad alta intensità, possano indurre un

periodo transitorio di maggior suscettibilità ad infezioni opportunistiche. Questa teoria prende nome di “open window” ovvero di una finestra temporale in cui l’abbassamento di alcune difese immunitarie aumenterebbe il rischio di infezioni, soprattutto delle vie aeree.^[6] Un’altra associazione è stata identificata fra periodi di allenamento più intenso e prolungato o partecipazione a gare, competizioni o eventi sportivi di massa in cui è richiesto lo svolgimento di attività fisica ad alta intensità per una lunga durata. Sembra infatti che in tal caso i non adeguati tempi di recupero e l’abbassamento delle difese immunitarie circolanti possano perdurare fino alle 24 ore successive, aumentando il rischio di nuove infezioni o anche di riattivazione di un virus latente. Va considerato, però, che in queste situazioni spesso non vengono considerate molte variabili esterne all’esercizio che concorrono nell’esporre gli atleti ad un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, come la presenza di una grande quantità di persone, la qualità dell’aria respirata che può scatenare infiammazione a seconda del livello di inquinamento o dell’umidità presenti, le condizioni di stress psicologico, lo stato di ansia, l’assunzione di una dieta inadeguata o di un’insufficiente quantità di sonno, o anche la possibilità di un “over training”.^[8]

Vi sono altri studi, però, che riportano addirittura una riduzione dell’incidenza di infezioni a seguito di allenamenti più intensi. In una recente revisione, inoltre, gli autori invitano a riflettere sulla mobilitazione di linfociti come un aumento dell’efficienza del sistema immunitario piuttosto che una riduzione della sua funzionalità, pertanto non andrebbe vista come un rischio per l’organismo^[6].

E’ chiaro quindi che l’effetto di una singola sessione di esercizio sui parametri immunitari risulti ancora poco chiara: vi sono più teorie sui risvolti positivi e negativi che ne derivano, non è ancora ben chiaro il ruolo dell’intensità, la frequenza, la durata e la modalità di esercizio nel determinare un’alterazione delle cellule immunitarie circolanti e vi sono diversi risultati a seconda della modalità in cui vengono analizzati i parametri del sistema immunitario.

La seguente revisione si prefigge quindi di indagare quali sono, secondo la letteratura attualmente disponibile, gli effetti dell’esercizio aerobico sui parametri del sistema immunitario nel breve termine, quali outcome vengono misurati e in che modalità, se vi sono differenze nella risposta immunitaria a seconda dell’intensità o tipologia dell’esercizio somministrato e quali potrebbero essere le applicazioni pratiche dell’esercizio acuto, anche in ambito clinico.

MATERIALI E METODI

La revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA), in modo da seguire il più possibile un modello rigoroso e standardizzato per il lavoro.

Criteri di eleggibilità

In questa revisione sono stati inclusi studi che prendessero in esame popolazioni di soggetti sani, sia uomini che donne e di età compresa fra i 18 e i 65 anni. Sono stati esclusi studi svolti su donne in gravidanza o allattanti e studi che prendessero in esame popolazioni di soggetti malati come ad esempio con tumore, diabete, patologie infiammatorie, osteoporosi, patologie reumatiche, ed anche l'obesità.

La modalità di intervento studiata dalla revisione è l'esercizio aerobico, inteso come attività che prevede l'utilizzo di grandi gruppi muscolari in maniera continua e ritmica, come lo definisce l'American College of Sports Medicine.

Sono stati presi in considerazione studi che valutassero gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario sia nel breve termine, con somministrazione di una sessione singola di esercizio o che valutassero gli effetti dell'esercizio svolto ripetutamente fino ad una settimana, che nel lungo termine tramite protocolli di esercizio di durata variabile da qualche settimana a più mesi.

La tipologia di studi inclusi nella revisione sono Randomized Controlled Trials (RCT), che avessero quindi un gruppo di controllo attivo (tipologia di esercizio aerobico o non aerobico differente in intensità, frequenza, durata o posologia o altro tipo di intervento come attività cognitive o somministrazione di elettrostimolazione aggiuntiva) oppure inattivo (riposo o assenza di intervento) e i cui partecipanti fossero randomizzati nei gruppi di intervento o in cui l'ordine di somministrazione degli interventi fosse randomizzato.

Per essere inclusi, gli studi dovevano comprendere misure di outcome inerenti al sistema immunitario, come proteine, cellule, recettori ed altri parametri immunologici prelevati da un campione di materiale biologico (sangue, saliva, biopsia muscolare,...).

Fonti di ricerca

Gli studi sono stati individuati tramite una ricerca svolta dai due autori sui principali database informatici: MEDLINE (Pubmed), Cochrane Central Register of Controlled Trials e Web of Science.

L'ultima ricerca è stata effettuata il giorno 15/10/2018.

In aggiunta, sono stati esaminati due articoli che non erano comparsi nei risultati della ricerca ma che sono stati forniti da un esperto sul tema.

Le stringhe di ricerca utilizzate nei database elettronici menzionati sono riportate in Tabella 1.

Tabella 1 : Stringhe di ricerca utilizzate nei database

DATABASE	STRINGA DI RICERCA
Medline (Pubmed)	((("Immune System"[Mesh]) OR "Immune System Phenomena"[Mesh]) OR "Cytokines"[Mesh]) OR "natural killer cells") OR "nk cells") OR cytokines) OR interleukins) OR "t cells") OR leukocytes) OR lymphocytes) OR neutrophils) OR macrophages) OR "Leukocytes"[Mesh]) OR "b cells") OR chemokines) OR "Chemokines"[Mesh])) AND (((("exercise) OR "Exercise"[Mesh]) OR "aerobic training") OR "physical activity")) AND (((((((("Humans"[Mesh]) OR "human subjects") OR "Healthy Volunteers"[Mesh]) OR man) OR men) OR woman) OR women)) AND (((("Controlled Clinical Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])) OR "randomized") OR "randomised" OR RCT))
Cochrane Central	#1 "Immune System" #2 MeSH descriptor: [Immune System] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Immune System Phenomena] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Cytokines] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Leukocytes] explode all trees #6 MeSH descriptor: [Macrophages] explode all trees

#7	MeSH descriptor: [Chemokines] explode all trees
#8	MeSH descriptor: [Interleukins] explode all trees
#9	lymphocyte
#10	MeSH descriptor: [Lymphocytes] explode all trees
#11	interleukin*
#12	chemokine*
#13	"b cell*"
#14	"t cell*"
#15	MeSH descriptor: [Killer Cells, Natural] explode all trees
#16	"nk cell*"
#17	"natural killer cell*"
#18	leukocyte*
#19	macrophage*
#20	neutrophil*
#21	cytokin*
#22	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
#23	exercis*
#24	MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
#25	"aerobic activit*"
#26	"aerobic training"
#27	"physical activit*"
#28	"physical training"
#29	MeSH descriptor: [Healthy Volunteers] explode all trees
#30	"healthy volunteer*"
#31	human
#32	man

	#33 men #34 woman #35 women #36 "healthy subject*" #37 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 #38 #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 76781 #39 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 #40 #37 AND #38 AND #39
Web of Science	TS= ("immune system" OR cytokines OR "natural killer cells" OR "nk cells" OR interleukines OR "t cells" OR leukocytes OR lymphocytes OR neutrophils OR macrophages OR "b cells" OR chemokines) AND TS= (exercis* OR "aerobic activit*" OR "aerobic training" OR "aerobic exercise" OR "physical activit*" OR "physical training" OR "exercise training") AND TS= ("healthy volunteer*" OR man OR men OR woman OR women OR "healthy subject*" OR human) AND TS = (RCT OR "Randomised Controlled Trial" OR "Randomized Controlled Trial" OR "controlled clinical trial" OR randomised OR randomized)

Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata eseguita da due revisori, in più fasi: è stata svolta una prima scrematura tramite lettura di titolo ed abstract, in seguito, sono stati analizzati gli articoli considerati eleggibili tramite lettura del full-text. I criteri di esclusione applicati comprendevano: una lingua non conosciuta dall'autore, popolazione esaminata affetta da patologia (fra cui l'obesità), età dei partecipanti inferiore ai 18 o superiore ai 65 anni, disegno di studio differente da un RCT, modalità di esercizio differente dall'esercizio aerobico, articoli in cui l'esercizio aerobico non fosse la variabile principale, misure di outcome non relative al sistema immunitario e un obiettivo non conforme a quello indagato dalla revisione.

La selezione è avvenuta dapprima in modalità indipendente, una volta terminato il lavoro, sono stati discussi i disaccordi fra i due revisori per individuare un consenso. In caso di permanenza di un disaccordo rispetto all'inclusione o esclusione di un articolo, è stato richiesto il parere di un terzo revisore più esperto.

Estrazione dei risultati

Dopo la lettura degli articoli sono stati raccolti i dati rilevanti rispetto alla popolazione studiata, fra cui età, sesso, livello di allenamento, numero di partecipanti per gruppo ed eventuali altre annotazioni di rilievo; ai dettagli degli interventi somministrati, ovvero il tipo di intervento, la frequenza, l'intensità e la durata, e agli outcome analizzati intesi come parametri immunologici indagati, la modalità e frequenza con cui sono stati esaminati.

Questo processo è stato svolto in maniera indipendente da parte dei due revisori: un revisore ha analizzato gli studi che indagavano gli effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario nel lungo termine (CP) mentre il secondo revisore ha analizzato gli studi riguardanti gli effetti dell'esercizio fisico sul sistema immunitario nel breve termine (SF).

Valutazione del rischio di bias negli studi inclusi

Gli studi inclusi nella revisione sono poi stati valutati per il rischio di bias utilizzando il modello proposto da "The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention – Assessing risk of bias in included studies", il quale presenta uno strumento composto da 6 domini:

- Selection bias, riferito alla divisione dei partecipanti nei gruppi di intervento, e suddiviso in due parti:

- random sequence allocation, riferito alla modalità con cui viene svolto il processo di randomizzazione.
- allocation concealment, riguardante l'occultamento dell'assegnazione dei partecipanti ai gruppi di intervento.
- Performance bias: blinding of study participants and personnel. Questo dominio fa riferimento alla cecità dei partecipanti e del personale che svolge lo studio.
- Detection bias: blinding of outcome assessment. Questo dominio si riferisce alla cecità del personale che ha svolto lo studio nell'analisi degli outcome.
- Attrition bias: incomplete outcome data. Questo dominio fa riferimento alla completezza dei dati riportati, intesi come la quantità di partecipanti che portano a termine il protocollo (drop out e per quali motivazioni) e agli outcome che gli autori si prefiggono di misurare ed analizzare nel protocollo esposto nei materiali e metodi dello studio. Secondo alcuni autori vi è un alto rischio di bias associato alla perdita di dati al follow-up se questa risulta superiore al 20%. In questa revisione questo valore è stato preso come cut-off per determinare l'alto rischio di bias. Per gli altri casi, qualora risultassero mancanti i dati per meno del 20%, è stata fatta una valutazione caso per caso in base alla rilevanza degli outcome nello studio, alla quantità di outcome misurati e alla presenza di una giustificazione per la mancanza di tali dati ^[12]. I dati venivano considerati completi nel caso in cui fossero riportati nel testo nella sezione riguardante i risultati, nei grafici o nelle tabelle presentate nell'articolo.
- Reporting bias: selective reporting. Questo dominio si riferisce alla discussione o alla rappresentazione selettiva dei dati significativi dello studio rispetto a quelli non significativi, sia per i gruppi di intervento che per i gruppi di controllo.
- Other biases. Questa sezione è dedicata a tutti gli altri elementi che potrebbero costituire una forma di bias come la deviazione rispetto al protocollo, strumenti di misura inappropriati o non sufficientemente sensibili, inappropriata amministrazione dell'intervento, ecc.

Per ognuno di questi domini è stata svolta una valutazione soggettiva attraverso uno di tre termini che rispecchiasse il rischio di bias presente secondo l'autore della revisione: "Basso" o

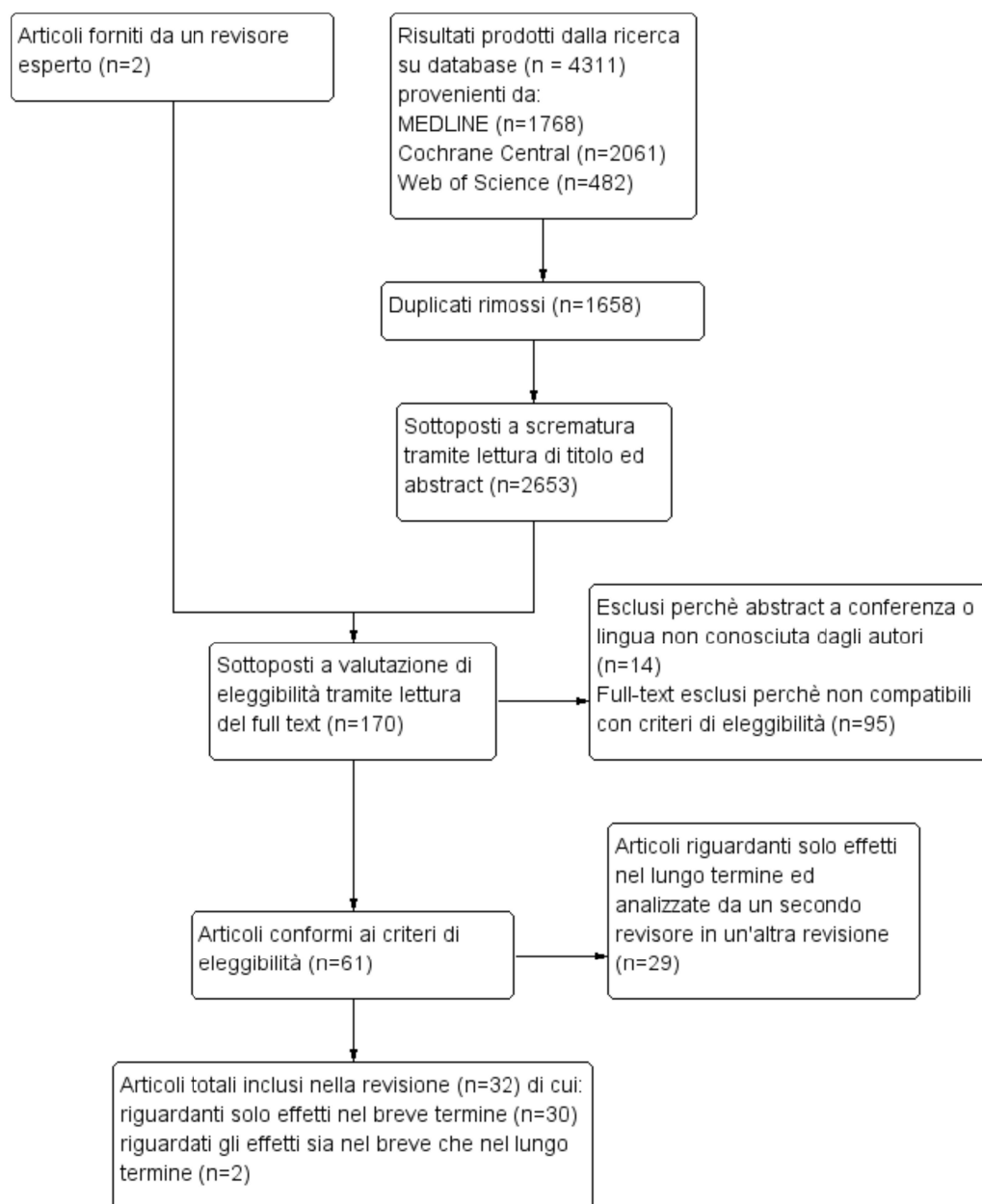
“Low”, ad indicare un basso rischio di bias, “incerto” o “unclear” quando le informazioni presenti nell’articolo non hanno permesso di valutare la presenza del rischio di bias ed “alto” o “high” in caso di presenza di elementi che potrebbero dare origine a dei bias nello studio. Ognuna di queste valutazioni è stata giustificata con delle citazioni tratte dal testo dello studio o un giudizio degli autori rispetto al rischio di bias.

RISULTATI

La prima ricerca sui database online ha dato 4311 risultati di cui 1768 individuati tramite Medline (Pubmed), 2061 ricavati da Cochrane Central e 482 da Web of Science. In seguito all'eliminazione dei duplicati sono rimasti 2653 articoli, che sono stati sottoposti a screening tramite lettura di titolo ed abstract. Di questi, 2485 sono stati esclusi per non conformità con i criteri di eleggibilità. Oltre agli articoli rimanenti, ne sono stati aggiunti 2 forniti da un esperto del settore, per un totale di 170 articoli. Di questi, 14 sono stati respinti in quanto 10 articoli erano in realtà abstract esposti a conferenza e 4 erano scritti in lingue non conosciute dai revisori (arabo e cinese). I restanti 156 sono stati sottoposti alla lettura del full text, per valutare la presenza di tutti i criteri di eleggibilità: 95 sono stati scartati e sono elencati in Appendice 1, in cui viene specificato per ognuno il motivo dell'esclusione. Sono risultati idonei all'inclusione 61 articoli: 29 riguardavano gli effetti dell'esercizio aerobico nel lungo termine, che sono stati analizzati da un altro revisore (CP), 2 trattavano gli effetti sia nel breve che nel lungo periodo e sono stati inclusi in entrambe le revisioni e 30 erano inerenti agli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario nel breve termine. Nella presente revisione sono inclusi i 32 articoli riguardanti gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario nel breve termine.

Tutte le fasi del processo di inclusione ed esclusione di articoli sono presentate in Figura 1.

Figura 1: Flow chart del processo di inclusione ed esclusione di articoli



Studi inclusi

Nell'analisi qualitativa sono stati inclusi 32 RCT con un totale di 578 soggetti di cui 84 donne e 494 uomini. Tutti i soggetti sono adulti sani, di età compresa fra 18 e 65 anni.

Caratteristiche degli studi

Soggetti

Negli studi vengono analizzati gli effetti dell'esercizio aerobico sul sistema immunitario nel breve termine. I 32 articoli analizzati mettono tutti a confronto tipologie di esercizio o di interventi differenti: 11^{[13][14][15][16][17][18][19][20][21][22][23]} confrontano l'esercizio aerobico con un gruppo di controllo inattivo (tabella 3), 14^{[3][24][25][10][26][27][28][29][30][7][31][4][32][33]} confrontano più tipi di esercizio aerobico che si differenziano per intensità, durata o frequenza (tabella 2), 3^{[34][14]}^[35] confrontano l'esercizio di tipo aerobico con l'esercizio per migliorare la forza (tabella 2), 2^[36]^[37] confrontano l'esercizio eccentrico con quello concentrico (tabella 2) e 2^{[38][39]} confrontano l'esercizio con altre attività che inducono fatica o stress come esercizi di stimolazione cognitiva o esercizi di aritmetica (tabella 4).

Fra gli studi inclusi ve ne sono 8 che prendono in esame popolazioni di soggetti sedentari, inattivi o non allenati^{[13][4], [7], [32], [34][31][28][29]}, 6 con soggetti allenati^{[5], [14], [19], [21], [24], [37]}, 7^{[3], [15], [27], [33], [35], [36], [38]} con soggetti attivi, 2^{[20], [40]} con soggetti che hanno un alto livello di allenamento sportivo e uno in cui vengono considerati giocatori elite di calcio^[22]. Vi sono poi 5^{[23], [25], [26], [30], [39]} studi in cui non viene specificato il livello di allenamento dei soggetti e i 3 studi di Moyna^{[16]–[18]} e colleghi che prendono sia soggetti allenati che sedentari.

Caratteristiche di intervento

Di questi, 12^{[7], [13]–[15], [24], [26], [27], [30], [34], [38], [40][39]} prevedono protocolli su cicloergometro, di cui uno con un intervento in cui è prevista l'aggiunta di elettrostimolazione, 11 di corsa o cammino su treadmill^{[3]–[5], [19], [21], [23], [33], [36], [37][31][32]}, 7^{[16]–[18], [20], [35][29][28]} su bicicletta, 3^{[14], [34], [35]} prevedono un protocollo di esercizi di resistenza e 2 prevedono lo svolgimento di altre attività fra cui i giochi di squadra come calcio^[22] o rugby^[7].

Le caratteristiche dell'esercizio somministrato sono molto differenti fra gli studi analizzati, con durata che varia da sessioni ripetute di 30 secondi ad alta intensità^[30] fino a 2 ore di esercizio consecutivo^[39]. La maggior parte dei trial, però, prevede un periodo di esercizio che varia dai 25

ai 60 minuti. Vi è una preponderanza di trial in cui viene proposta una singola sessione di esercizio consecutivo, alcuni propongono 2 sessioni in momenti diversi della giornata^[27], altri ancora fra le 2^[39] e le 12 sessioni^[23] consecutive intervallate da sessioni di riposo attivo o inattivo. Anche l'intensità viene misurata con diversi parametri, da una percentuale target di Peak Power Output (PPO)^[24], il massimo lavoro aerobico^[26], la massima velocità aerobica (MAS)^[3], una frequenza cardiaca (FC)^[35] target o la percentuale target sulla FC massima^[7], la potenza massima^[29], un dispendio di energia target o la frequenza di step al minuto^[32]. Vi è una maggior porzione di studi in cui viene utilizzata la VO2 massima.

Vi sono poi alcuni studi che presentano alcuni protocolli particolari: 2 studi mettono a confronto la risposta immunitaria scatenata dall'esercizio aerobico con delle attività mentalmente o psicologicamente stressanti: Nozaki^[39] e colleghi mettono a confronto un gruppo che svolge esercizio mentale con un gruppo che si allena su cicloergometro ed un gruppo che svolge attività rilassanti mentre Ring et al.^[38] osservano un gruppo che svolge un protocollo su cicloergometro con un altro gruppo che svolge esercizio su cicloergometro ma simulando una competizione, un gruppo che svolge esercizio fisico ed al contempo esercizi di matematica ed infine un gruppo che svolge solo esercizi di calcolo matematico.

Misure di outcome

I parametri del sistema immunitario valutati spaziano dalle citochine come IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, INF γ , TNF α , CRP, CK, BDNF, IL-ra che sono analizzate in 19^{[24], [25], [36], [4], [5], [22], [24], [25], [30], [34], [36], [7], [12], [13], [20], [21], [16]} articoli; i leucociti e le sottopopolazioni (CD3+, CD4+, CD8, linfociti, granulociti, monociti, NDMP, ecc) analizzati in 15 articoli^{[4], [13], [15]–[17], [19], [22], [27], [28], [30]–[34], [37], [40]} e le cellule NK analizzate in 5^{[19], [25], [27], [33]} articoli. Vi sono poi 3 articoli^{[20], [33], [38]} che valutano le SigA, 1 articolo che valuta l'espressione dell'ormone GHS-R1^[40] e 1 articolo che osserva i valori di PTX3^[29].

La valutazione degli outcome è svolta in quasi tutti gli articoli tramite analisi del sangue, vi sono però 2 studi in cui vengono analizzati campioni di saliva^{[20], [38]} e uno in cui vengono analizzati sia campioni di sangue che campioni di saliva^[33]. Infine vi è un articolo in cui vengono utilizzate le biopsie muscolari in aggiunta all'analisi del sangue^[23]. I campioni di materiale biologico vengono raccolti solitamente prima degli interventi e poi monitorati per un tempo che varia da 10 minuti ai 9 giorni seguenti a seconda dell'articolo.

Analisi della qualità: Analisi del Rischio di Bias

Complessivamente si ritiene che gli studi inclusi nella revisione siano di qualità moderata, vista la presenza di almeno 2 item con rischio di bias non chiaro, che non permettono una completa comprensione della reale qualità dello studio.

Selection Bias

Nella maggioranza degli articoli non viene specificata né la modalità di randomizzazione nei gruppi né l'occultamento del gruppo di allocazione, motivo per cui a 30 ^{[3]–[5], [7], [15], [24]–[33], [36], [37], [40], [13], [16]–[23], [38], [39]} articoli è stato assegnato un rischio non chiaro sia nella voce “random sequence allocation” che “allocation concealment”. In 2 articoli ^{[14], [34]} veniva specificata la modalità di randomizzazione, a cui è stato attribuito un basso rischio ma non l'occultamento di allocazione, a cui è stato dato un giudizio di rischio non chiaro.

Performance Bias

Per il tipo di intervento indagato, ovvero lo svolgimento di esercizio, viene ritenuto improbabile che vi sia cecità di partecipanti e dei ricercatori, sebbene non sia specificato negli studi. In ogni caso, i revisori hanno deciso di attribuire un rischio di bias basso a tutti gli studi inclusi in quanto non hanno ritenuto che l'assenza di cecità potesse avere un'influenza sull'outcome indagato, ovvero la misurazione di parametri biologici.

Detection Bias

Anche a questo dominio è stato attribuito un basso rischio di bias nella totalità degli articoli esaminati per la natura oggettiva della misurazione degli outcome. Gli autori delle revisioni infatti non ritengono che la mancanza di cecità dei valutatori possa influenzare gli outcome misurati essendo svolti tramite delle analisi di laboratorio.

Attrition Bias

In 16 RCT ^{[3], [5], [7], [14], [16]–[18], [20], [24], [26], [28], [34]–[37], [39], [40]} il rischio di bias è stato considerato non chiaro in quanto non è stato dichiarato quanti soggetti avessero portato a termine il protocollo o la sessione di esercizi e se ci fossero stati dei dati mancanti. In 12 studi ^{[4], [13], [15], [19], [22], [23], [27], [29]–[33]} è stata esplicitato il numero di soggetti che avevano portato a termine il protocollo ed è stato dichiarato che gli outcome erano completi, motivo per cui è stato attribuito un basso rischio di

bias. Infine, 4 ^{[21], [25], [38], [40]} articoli risultavano ad alto rischio di bias in quanto vi era la mancanza di più del 20% dei soggetti di una o più misure di outcome o i dati mancanti riguardavano degli outcome rilevanti per lo studio.

Reporting bias

Quasi tutti gli RCT presi in considerazione riportavano tutti i dati, sia significativi che non in tabella, in grafici o nella sezione riguardante i risultati. 30 articoli infatti hanno avuto un basso rischio di bias. 2 RCT presentavano un alto rischio di bias in quanto in un articolo ^[34] non vengono riportati i dati degli ultimi due prelievi perché non differivano fra i due gruppi di intervento; in un altro studio invece non vengono riportati i dati significativi rilevati nel gruppo di controllo, presenti in quasi tutte le variabili misurate^[19].

Other biases

Negli studi inclusi nella revisione non si evidenziano ulteriori fonti di potenziale bias, e a tutti gli articoli, per questa voce è stato attribuito un basso rischio.

Le figure 2 e 3 riassumono graficamente i risultati riguardanti il rischio di bias complessivo.

Le tabelle complete utilizzate per la valutazione del rischio di bias sono riportate in appendice 2.

Figura 2: grafico della percentuale del rischio di bias complessivo per ogni item

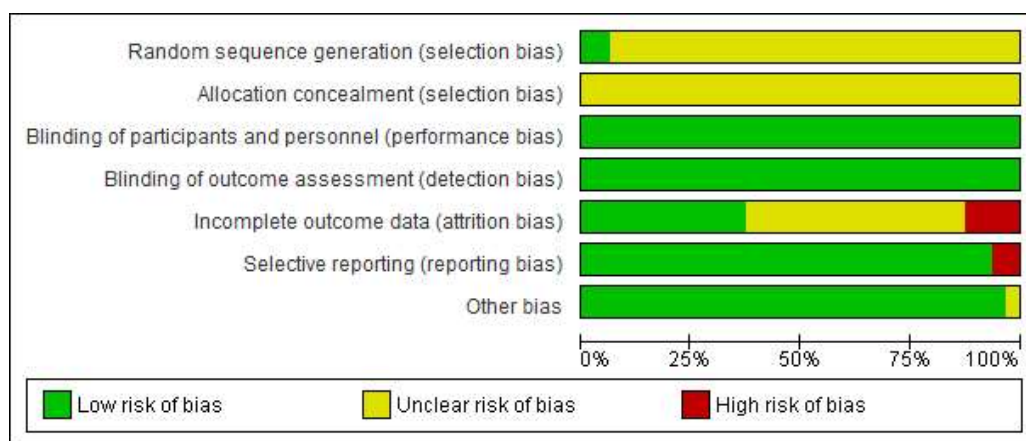


Figura 3: grafico riassuntivo del rischio di bias complessivo

	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
Bishop 2013	?	?	+	+	+	+	+
Brenner 1999	+	?	+	+	?	+	+
Ghafourian 2016	?	?	+	+	?	+	+
Harris 2018	?	?	+	+	?	+	+
Hoffman - Goetz 1990	?	?	+	+	+	+	+
Inoue 2004	?	?	+	+	+	+	+
Ispirlidis 2008	?	?	+	+	+	+	+
Jamurtas 2018	?	?	+	+	+	+	+
Lira 2017	?	?	+	+	?	+	+
MacFarlin 2003	?	?	+	+	+	+	+
Mendham 2012	?	?	+	+	?	+	+
Moyna 1996	?	?	+	+	?	+	+
Moyna 1996_1	?	?	+	+	?	+	+
Moyna 1996_2	?	?	+	+	?	+	+
Natale 2003	+	?	+	+	?	+	+
Nieman 1991	?	?	+	+	+	+	+
Nieman 2005	?	?	+	+	+	+	+
Nozaki 2009	?	?	+	+	?	+	+
Peeling 2009	?	?	+	+	+	+	+
Pizza 1995	?	?	+	+	?	+	+
Pokora 2014	?	?	+	+	?	+	+
Rhind 1996	?	?	+	+	+	+	+
Ring 2005	?	?	+	+	+	+	+
Rutherford - Markwick 2017	?	?	+	+	?	+	+
Seifi - Skishahr 2008	?	?	+	+	+	+	+
Siasos 2016	?	?	+	+	?	+	+
Slusher 2018	?	?	+	+	+	+	+
Strasner 1997	?	?	+	+	+	+	+
Tartibian 2009	?	?	+	+	+	+	+
Van de Vyver 2012	?	?	+	+	+	+	+
Wahl 2015	?	?	+	+	?	+	?
Wang 2006	?	?	+	+	?	+	+

Articoli inclusi ed effetto dell'intervento

Una sintesi degli effetti degli interventi è presentata nelle tabelle 2, 3 e 4, che sono state organizzate in base al tipo di intervento somministrato: il confronto fra diversi tipi di esercizio (suddiviso a sua volta in esercizio aerobico, esercizio eccentrico e concentrico ed esercizio aerobico e di forza), confronto fra esercizio e controllo sedentario e confronto fra esercizio ed altra attività.

Tabella 2: Esercizio aerobico di diversa tipologia				
Studio (autori ed anno)	Popolazione (numero, genere, età, livello di attività, altro)	Tipi di intervento e caratteristiche (durata, frequenza e intensità dell'esercizio/attività)	Outcome investigati	Risultati a breve termine
Wahl (2015)	N= 13 G= uomini Età = 24,8 ± 3,7 A = studenti, buon livello di attività sportiva Altro = volontari, nonsmokers.	1. Gruppo di esercizio su cicloergometro (C) : Training di 60 minuti a 70 % della peak power output (PPO) e cadenza di 80-85 rpm. Allenamento preceduto da 5 minuti di cicloergometro a 50% PPO 2. Cicloergometro + elettrostimolazione (C+E): Training di 60 minuti a 70 % della peak power output (PPO) e cadenza di 80-85 rpm, con aggiunta di elettrostimolazione con 4 elettrodi, corrente rettangolare bipolare e continua, a 60Hz. 2. Solo elettrostimolazione (E) → Ogni allenamento preceduto da 5 minuti di cicloergometro a 50% PPO	Campioni di sangue presi appena prima, appena dopo l'esercizio e poi 30, 60, 240 minuti e 24 ore dopo l'esercizio. Conteggio di IL-6, BDNF, CK e mioglobina.	Aumento di CK dopo C+E a 24h dall'esercizio. C+E dà aumento di mioglobina a 30, 60, 240 minuti e 24h dall'esercizio rispetto a livelli pre-esercizio e rispetto a C ed E. C+E e C aumentano significativamente i livelli di IL-6 a 0, 30, 60 minuti dall'esercizio. Maggiori livelli IL-6 a 30 minuti dall'esercizio C+E rispetto a C. Livelli di IL-6 dopo E significativamente inferiori agli altri gruppi. BDNF ridotti immediatamente dopo E a 30 min dopo E rispetto agli altri gruppi. BDNF maggiori immediatamente dopo C+E e C rispetto a pre-esercizio. A 240 min dall'esercizio valori di BDNF significativamente maggiori in C+E rispetto a C.
Lira 2017	N= 30 G= maschi Età = 26,36 ± 4,19 A= non obesi, stile di vita attivo	1. Gruppo di esercizio continuo – SST (n= 10) = corsa su treadmill a 70% della massima velocità aerobica (MAS) fino a completamento di 5 km 3 volte a settimana per 5 settimane 2. Gruppo di HIIT (n= 10) = corsa su treadmill a 100% MAS per 1 minuto con 1 minuto di recupero fino a completamento di 5 m 3 volte a settimana per 5 settimane 3. Gruppo di controllo (N=10) continuano	Raccolta di campione di sangue dopo un test incrementale su treadmill, svolto prima di iniziare il trattamento e dopo l'ultimo allenamento. Prima della prova raccolta del sangue prima e dopo un'ora di riposo dopo colazione e post training a 0, 30 e 60 minuti dopo il test. Controllo di IL-6, TNF alfa, IL-10.	Nel gruppo HIIT i valori di IL-6 pre-esercizio sono inferiori a 60 minuti post-esercizio. In SST i valori di IL-6 erano inferiori a pre-esercizio rispetto a 60 minuti post-esercizio. IL-10 aumenta immediatamente dopo l'esercizio indipendentemente dall'allenamento e l'intensità dell'esercizio. TNF α aumenta immediatamente dopo l'esercizio acuto indipendentemente dall'allenamento e intensità dell'esercizio. Nessun effetto dato dall'intensità dell'esercizio sui marker infiammatori.

		con le attività sportive sempre svolte (calcio, crossfit,..) nessun intervento mirato. → allenamenti preceduti da warm up a 50% MAS per 5 minuti		
Strasner 1997	N= 8 G= donne Età = 21-33 A = tutte utilizzano contraccettivi orali	1. Esercizio di moderata intensità (MOD-INT): 25 minuti di bicicletta a 40% VO2 Max 2. Esercizio ad alta intensità (HI – INT): 25 minuti di bicicletta a 80% VO2 Max 3. Controllo (CON) = riposo sul cicloergometro per 25 minuti	Campioni di sangue raccolti prima dell'esercizio, a 90 minuti e 3 ore dopo l'esercizio. Osservazione di NK	Aumento di attività NK significativo appena dopo l'esercizio in HI-INT rispetto a controlli. Aumento della percentuale di NK (CD56+) in HI-INT rispetto a MOD-INT e controllo. I valori si portano sotto i controlli a 90 min. A 3 ore no differenze fra gruppi Aumenti significativi anche nel controllo a 90 e 3 ore.
Ghaffourian (2016)	N= 20 G = uomini Età = 21,3 ± 1,6 A = studenti attivi, almeno 3 allenamenti di calcio a settimana da due anni	1. Gruppo di esercizio a bassa intensità (n = 10): 30 minuti di corsa a 65% VO max su treadmill 2. Gruppo di esercizio ad intensità più elevata (n = 10): sei ripetizioni di 3 minuti di corsa a 85% della VO2 Max con 90 secondi di riposo fra ripetizioni (30 min totali) su treadmill	Raccolta di campione di sangue prima dell'esercizio (15 min), appena dopo l'esercizio e 24 ore dopo l'esercizio. Analisi di IL-1 Beta, TNF alfa, CRP, IL – 6, sICAM-1, IL-6/IL-10, TNF α/IL - 10	Nel gruppo a bassa intensità: riduzione di IL-1 beta e sICAM-1 a riposo dopo l'esercizio rispetto a baseline. Nel gruppo ad intensità più elevata: aumento di IL-6 appena dopo l'esercizio ed a riposo rispetto a baseline
Siasos (2016)	N = 20 G = maschi Età = 22,6 ± 3,3	1. Esercizio aerobico continuo (CAE): 30 min di esercizio su cicloergometro composto da 3 minuti di warm up senza resistenza seguiti da 30 minuti svolti a 50% del lavoro aerobico massimo. 2. Interval training ad alta intensità (hIAE): 30 min di esercizio su cicloergometro con 3 minuti di warm-up seguiti da 30 intervalli di 30 secondi a 100% del lavoro aerobico massimo	Raccolta di campione di sangue appena prima e 10 minuti dopo ogni sessione di esercizio. Osservata reazione di IL-17	Aumento significativo di IL-17 dopo CAE rispetto a baseline, nessun cambiamento significativo dopo hIAE.
McFarlin (2003)	N = 10 G = uomini	1. Esercizio aerobico svolto 2 volte in un giorno (TB): con 1 ora	Raccolta di sangue appena prima, appena dopo, 2 ore	Tutti i tipi di esercizio danno aumenti nei numeri di leucociti appena e 2h dopo l'es rispetto a controllo (p<0,05). Una seconda sessione di

	Età = 18 - 25 A = attivi	di cicloergometro: 3 sessioni composte da 5 minuti a 50% di VO2 max seguiti da 15 minuti a 70% Vo2 max 2. Esercizio aerobico solo al mattino (AM - EX) : esercizio come TB ma svolto solo 1 volta al mattino 3. Esercizio aerobico solo al pomeriggio (PM-EX): come TB svolto solo nel pomeriggio 4. Controllo: riposo in posizione supina per 1 ora	dopo e 24 ore dopo ogni sessione di esercizio. I campioni presi a riposo sono stati raccolti dopo 15 minuti di riposo in posizione supina.	esercizio nello stesso giorno (TB) il TB-PM dà maggiore aumento di neutrofili a 0 e 2h post es rispetto a 1 sessione in altri momenti della giornata(p<0.05). Appena dopo l'esercizio NKCA è elevato rispetto a prima dell'esercizio in tutti i gruppi e rispetto a controllo, con p < 0.05. TB-PM e PM-EX danno un aumento di NKCA appena dopo l'esercizio rispetto a TB-AM e AM-EX (p<0.05)
Wang (2006)	N = 23 G = uomini Età = 24,5 ± 0,5 Altro = sedentari (no esercizio fisico regolare da almeno un anno)	1. Esercizio a bassa intensità (LIE): esercizio su bicicletta per 40 min a 40% VO2 max 3. Esercizio ad alta intensità (HIE): esercizio su bicicletta per 40 min a 80% VO2 max 2. Warm-up (WUE): 20 minuti di esercizio su bicicletta a 40% VO2 max seguito da 30 min di riposo e da 40 minuti di HIE	Raccolta di campioni di sangue a riposo, durante il recupero e dopo 30 min da WUE	HIE aumenta il numero di neutrofili, linfociti e monociti, cosa che viene attenuata nel trial con aggiunta di WUE. L'aggregazione piastrinica di eosinofili e neutrofili (PEA, PNA) si riduce appena dopo LIE, e aumenta dopo HIE. LIE sopprime l'espressione di eosinofili/ neutrofili Mac-1 scatenata dalle piastrine mentre queste sono aumentate da HIE. WUE annulla l'effetto favorente questo aumento. Similmente, livelli di EROS e NROS indotti da piastrine sono promossi da HIE e soppressi da LIE. l'aggiunta di WUE sopprime questo effetto dopo HIE.
Slusher 2018	N = 8 uomini A = inattivi Età media: 24.5 ± 3.96 anni	HIIE: 10 cicli con 60 sec al 90% Wmax su cyclette separati da 2 minuti di recupero attivo. CMIE: 28 minuti di esercizio al 60% Wmax su cyclet	Livelli di PTX3 nel plasma. Campioni di sangue prelevati prima dell'intervento, durante l'esercizio ai minuti 1, 4, 7, 8, 10, 13, 16, 19, 22, e 25, al termine dell'allenamento e dopo 30 e 60 minuti di recupero.	Nel gruppo CMIE i livelli di PTX3 differiscono significativamente rispetto al baseline (p<0.05) dal 22' minuto fino a 30 minuti dopo l'esercizio. HIIE aumenta i livelli di PTX3 al minuto 19 (p<0.05).
Jamurtas 2018	N = 12 uomini Età media: 22.4 ± 0.5 anni	1. HIIT :4 sprint di 30 sec su cicloergometro (resistenza di 0.375kg per kg di massa corporea) con 4 minuti di riposo fra sessioni 2. CET: 30 min su cicloergometro al 70%	Conta linfocitaria (WBC), percentuale di linfociti, granulociti, monociti nel sangue, valutazione della risposta di stress ossidativo (campioni prelevati prima,	Rispetto al baseline, nessuna differenza significativa a 24, 48 e 72 ore dall'esercizio. Subito dopo l'esercizio: - Aumento della WBC in HIIT (p < 0.05) e CET (p < 0.05) rispetto al baseline; maggiore in HIIT rispetto a CET (p < 0.05). - % linfociti aumenta dopo HIIT rispetto al baseline (p<0.05) e rispetto a CET (p < 0.05). - % monociti non cambia nei due gruppi (p > 0.05).

		del proprio VO2max.	immediatamente dopo l'esercizio ed a 24, 48 e 72 h)	- % granulociti diminuisce dopo HIIT rispetto al baseline ($p < 0.05$); e rispetto a CET ($p < 0.05$). Maggiore stress ossidativo in HIIT con aumenti significativi di carbonili proteici appena dopo l'esercizio, di capacità antiossidante totale (TAC) ed acido urico appena dopo e 24 ore dopo l'esercizio, rispetto a CET.
Mendham 2012	N = 10 uomini Età media = 38.5 (DS: 10.23) A = sedentari, indigeni australiani	CYC: 10 min x 4 a 80-85% FCmax intervallati da 2 min di recupero passivo SOG: rugby modificato (10 min x 4, intervallati da 2 min di recupero passivo)	Marker sistemici infiammatori (IL-6, IL-1β, IL-1ra, CRP, TNF-) al baseline, al termine dell'esercizio e dopo 30, 60 e 240 minuti.	In entrambi i gruppi IL-6 aumenta subito dopo l'esercizio ($p < 0.05$) e dopo 240 minuti ($p < 0.05$). In SSD vi è differenza rispetto al baseline anche dopo 30 e 60 minuti ($p < 0.05$). In entrambi i gruppi IL-1ra aumenta subito dopo l'esercizio ($p < 0.05$). In SSD vi è differenza rispetto al baseline anche dopo 240 minuti ($p < 0.05$). Nessuna differenza nei valori di CRP, TNF-alfa, IL-1β ($p > 0.05$). Nessuna differenza tra gruppi a tutti gli end-point ($p > 0.05$).
Inoue 2004	N = 24 G = uomini. Età = 22-29 A = non allenati	Alta intensità (n = 8): 5000 steps a cadenza 180 steps/min. Media intensità (n = 8): 5000 steps cadenza 130 steps/min. Bassa intensità (n = 8): 5000 steps cadenza 80 steps/min.	Neutrofili circolanti, misurati prima, immediatamente dopo e 1h e 4h dopo l'esercizio.	Neutrofili circolanti rimangono invariati appena dopo l'esercizio ed aumentano dopo 1 ora, circa del 20.0% nel gruppo ad alta intensità ($p < 0.01$) e del 15.5% nel gruppo a media intensità ($p < 0.01$) rispetto a baseline. Riduzione nella sopravvivenza batterica, maggiore nel gruppo ad alta intensità rispetto a media intensità dopo l'esercizio.
Tartibian 2009	N = 18 G = uomini Età = 20,8 $\pm$ 1,93 A = sedentari.	1. Moderate intensity exercise group (n = 10): cammino su treadmill al 60%VO2max per 30', dopo 5' di warm up a 50% VO2max 2. Intensive exercise group (n = 8): cammino su treadmill al 75%VO2max per 30', dopo 5' di warm up a 50% VO2 max	Indagare i cambiamenti nella popolazione di leucociti e marker pro-infiammatori in risposta a treadmill exercise di due diverse intensità (moderata ed intensiva). Campioni prelevati immediatamente prima della sessione di esercizio, appena dopo e 2h dalla fine dell'esercizio	IL-6: aumento significativo rispetto a valori pre-esercizio sia nel protocollo ad alta intensità ($p = 0,01$) che ad intensità moderata ($p = 0,04$). Nessuna differenza fra i due gruppi appena dopo e a 2 ore dall'esercizio. CRP: aumento significativo rispetto ai valori pre-esercizio in entrambi i gruppi (media intensità $p = 0,003$; alta intensità $p = 0,009$) e nel gruppo a media intensità aumento significativo anche durante il recupero ($p = 0,016$). A due ore dall'esercizio aumento significativo di CRP in entrambi i gruppi. CK: aumento dell'attività plasmatica significativo rispetto a pre-esercizio. Aumento ulteriore anche 2 ore dopo l'esercizio solo nel gruppo ad intensità moderata. Sono risultati significativamente superiori i valori di CK nel plasma dei due gruppi a 2 ore dall'esercizio rispetto a pre-esercizio. Conta leucocitaria: aumento significativo post-esercizio e a 2 ore rispetto a pre-esercizio in entrambi i gruppi. Neutrofili: aumento significativo nel gruppo ad alta intensità appena dopo l'esercizio. Aumento significativo a 2 ore dall'esercizio nel gruppo a moderata intensità.

				Linfociti: A 2 h post-esercizio riduzione significativa rispetto ad appena prima e dopo l'esercizio nel gruppo di esercizio ad alta intensità ($p=0,05$). No differenze significative fra gruppi
Seifi-Skishahr 2008	N = 20 G = uomini Età = 25,2 ± 2,9 A = non allenati	MI (n= 10): 30 min di tapis roulant al 60% VO2max preceduti da 10 min di riscaldamento (5 min di corsa al 50%VO2max e 5 min di stretching) HI (n= 10): 30 minuti di tapis roulant al 75% VO2max preceduti da 10 min di riscaldamento (5 min di corsa al 50%VO2max e 5 min di stretching)	Analisi di leucociti, monociti, neutrofili, linfociti e CK . Campioni di sangue raccolti prima, immediatamente, 2h e 24h dopo l'esercizio.	Nessuna differenza significativa tra due gruppi nella conta linfocitaria totale e differenziale ($P> 0,05$). Aumento significativo dei leucociti e neutrofili subito dopo l'esercizio in entrambi i gruppi e 2 ore dopo l'esercizio solo nel gruppo HI ($P <0,05$). I leucociti diminuiscono dopo 24h solo nel gruppo MI ($p<0.05$). I neutrofili diminuiscono 2 ore dopo l'esercizio solo in MI e 24 ore dopo l'esercizio in entrambi i gruppi. I monociti nel gruppo MI ed i linfociti in entrambi i gruppi non hanno avuto cambiamenti significativi dopo l'esercizio. ($P> 0,05$). CK: livelli sierici di CK significativamente elevati a 0 e 2 ore dopo l'esercizio in entrambi i gruppi ($p < 0,05$). Picchi a 2 ore dopo l'esercizio in entrambi i gruppi. Nessuna differenza fra i due gruppi.
Nieman 2005	N = 15 donne Età = 37.5 ± 3.1 A = non obese, abituate a camminare.	1. Walking: 30 min di cammino su treadmill al 60% VO2 max 2. Sitting: riposo seduti 3. BODY BAT: 30 min cammino su treadmill al 60% VO2 max impugnando con entrambe le mani uno strumento (BODY BAT: bastone con maniglie) ed oscillando le braccia in sincronia con i passi.	Analisi dei leucociti e delle popolazioni leucocitarie: neutrofili, monociti, linfociti, linfociti T (CD3+), linfociti B (CD19+), linfociti T attivi (CD69+) cellule NK (CD3-CD16+ CD56+). Citochine (IL-6, IL-1ra) ed IgA. Outcome misurati Prima, immediatamente dopo e un'ora dopo i vari protocolli Raccolta di sangue e saliva (sIgA)	Leucociti, Neutrofili, Linfociti Monociti, CD3-CD16+CD56+,CD69+, differiscono significativamente confrontando Walking e sitting ma non walking e BODY BAT. Aumento significativo di neutrofili ($p < 0,01$) e linfociti ($p < 0,001$) appena dopo l'esercizio con e senza BODY BAT, aumento di monociti appena dopo l'esercizio con ($p < 0,01$) e senza dispositivo ($p < 0,001$). Dopo 1 ora no differenze significative rispetto a sitting. Aumento significativo di cellule NK appena dopo l'esercizio ($p < 0,01$) e riduzione significativa dopo 1h ($p < 0,01$). Nessun effetto sulla concentrazione di IgA ed IL-1ra. Aumento di IL-6 significativo confrontando walking e sitting senza differenze tra camminare con o senza il dispositivo (effetti tempo e interazione, $P 0.001$ e $P 0.008$).
Sezione 2 : esercizio eccentrico vs esercizio concentrico				
Pokora 2014	N= 20 G= Maschi Età= 21,2 ± 1,3 A= attivi, studenti, volontari	1. Esercizio concentrico di corsa su treadmill con inclinazione +10 gradi per 60 min con Workload in modo da mantenere la Vo2 a 60% 2. Esercizio eccentrico di corsa su treadmill con inclinazione -10 gradi per 60 min con	Campione di sangue 1 ora prima dell'esercizio, immediatamente dopo l'es, 24 ore dopo l'esercizio	Aumento dell'attività di CK nel gruppo ECC sia dopo l'esercizio che a 24 ore rispetto a baseline. A 24 ore dall'esercizio si ha un aumento di IL-6 nel plasma significativo in ECC rispetto a CONC e a baseline. Aumento significativo di IL-6 nel gruppo CONC appena dopo l'esercizio rispetto a baseline ma non a 24 ore dall'esercizio. IL-1 Beta aumenta significativamente post es ECC e dopo 24 h dall'es TNFα aumenta significativamente dopo l'esercizio sia CONC che ECC

		workload in modo da mantenere la Vo2 a 60%		
Pizza (1995)	N = 10 G = uomini Età = 25,6 ± 4,8 A = allenati	1. Corsa su superficie piana (LR): esercizio di 60 minuti di corsa su treadmill con velocità tale da mantenere 70% di VO2 Max 2. Corsa su superficie inclinata (DHR): corsa per 60 min su treadmill inclinato a -10% mantenendo velocità tale da mantenere 70% Vo2 max.	Raccolta di campione di sangue appena prima, immediatamente dopo e a 1.5, 12, 24 e 48 ore dall'esercizio. Conteggio CK, globuli bianchi e linfociti.	Incremento di attività di CK dopo DHR a 1.5, 12, 24 e 48 ore dall'esercizio, significativamente maggiore di LR. Significativa correlazione fra CK di picco e DHR a 12 e 24 h dall'esercizio e numero di neutrofili nello stesso momento dall'esercizio. Significativa relazione fra attivazione di neutrofili e attività di CK. Significativo aumento di linfociti e neutrofili dopo DHR rispetto ad LR. Dopo l'esercizio significativa riduzione di percentuali di CD3+ CD20+, CD4 + e rapporto CD4+/CD8+ e aumento di CD16+, CD56+CD3- e CD56+CD3+ sia in DHR che LR. CD16+ significativamente ridotto a 1,5 ore di recupero rispetto a livelli preesercizio in LR. CD3+, CD4+ e CD8+ significativamente ridotte rispetto a preesercizio sia in LR che DHR a 1,5 e 48 ore di recupero. CD3+ e CD4+ rimangono significativamente abbassate a 24 ore di recupero rispetto a livelli preesercizio per LR e DHR. Durante DHR CD25+CD8+ significativamente elevate a 12 h dall'esercizio rispetto ad LR e rispetto a baseline.
Sezione 3 : Esercizio aerobico vs Esercizio di rinforzo				
Natale (2003)	N = 8 G = uomini E = 24,9 ± 2,3 A = sedentari	1. Esercizio aerobico ad intensità moderata (Long): 2 ore di cicloergometro a 60-65% di VO2 max seguito da 3 ore di recupero 2. Esercizio ad alta intensità (PA): 5 minuti a 90-97% VO2 max seguito da 3 ore di recupero 3. Esercizio di forza (RE): 5 stazioni con sessioni di 10 ripetizioni a 60-70% di 1 RM per i gruppi muscolari principali (seguito da recupero per 3 ore) 4. Controllo: riposo seduti per 5 ore	Raccolta di campione di sangue 30 minuti prima e 5 minuti, 1, 2, 3, 4, 5, 24 e 72 ore dopo l'esercizio. Analisi di leucociti	Tutti i tipi di esercizio danno un aumento di leucociti a 0 e 3 ore con maggior aumento in Long (maggiore di PA) seguito da PA e RE, immediatamente dopo e 3 ore dopo l'esercizio. Dopo 24 ore di recupero non c'erano differenze residue fra gruppi. La conta di monociti circolanti cade al di sotto dei controlli dopo 24 ore sia dopo PA che dopo RE. CD3+ aumentati significativamente da tutti i tipi di esercizio appena dopo l'esercizio con ritorno a baseline dopo 3 ore. CD4+ aumentati significativamente in PA e Long rispetto a RE ma con ritorno a baseline dopo 3 ore. CD8+ aumentati in tutti i tipi di esercizio appena dopo l'esercizio con ritorno a baseline dopo 3 ore. Rapporto CD4+/CD8+ diminuisce appena dopo l'esercizio in tutti i tipi di intervento fino a 3 ore dall'esercizio. PA, RE e Long promuovono l'aumento di CD3+, CD16+, CD56+ (NK) appena dopo l'esercizio, con ritorno a baseline dopo 3 ore. PA e Long hanno valori significativamente maggiori di RE. Anche il decremento nelle 3 ore di recupero è maggiore in PA e Long rispetto ad RE. PA da aumento di CD19+ appena dopo l'esercizio mentre RE solo 3 ore dopo. Dopo 5 minuti di esercizio PA dà un aumento significativo di linfociti totali, leucociti totali, CD3+ CD8+, CD3-CD16+/56+ e CD3+CD16*/56+ rispetto all'esercizio meno intenso.
Brenner	N = 8	1. Esercizio aerobico	Raccolta di	Tutti i gruppi di esercizio danno un aumento

(1999)	G = uomini Età = 24,9 ± 2,3 A = discretamente allenati Studio = tutti i soggetti svolgono i trial in ordine randomizzato con un intervallo di 2 sett	prolungato (long): 2 ore di cicloergometro a 60-65% della VO2 max recupero 3 ore 2. Attività ad alta intensità (AO) : 5 minuti di bicicletta a 90% della VO2 max recupero 3 ore 3. Circuito (CT): esercizi di forza per i gruppi muscolari principali con 5 stazioni: ripetizione di 3 set con 10 ripetizioni ciascuno a 60-70% di 1 RM Recupero 3 ore 4. Controllo: riposo seduti per 5 ore	campioni di sangue 30 minuti prima, appena prima, appena dopo, 3, 24 e 72 ore dopo l'esercizio. Analisi di CK, NK, CD3-, CD16+56+, IL-6, IL-10, TNFα, CK.	significativo di numero di NK, che ritorna a baseline, però entro le 3 ore di recupero. L'attività citolitica è aumentata significativamente dopo AO e Long. Concentrazione di IL-6 aumentate significativamente dopo Long con picco a 3 ore. TNFα significativamente aumentato dopo Long con picco a 72 ore. IL- 10 ridotto significativamente dopo AO. Aumento di CK significativo solo a 72 ore dopo CT.
Harris (2018)	N= 12 G= donne Età= 30,1 ± 5,8 A= attive, svolgono regolarmente attività fisica (Bodypump: esercizi globali con pesi)	1.CARDIO: esercizio su bicicletta statica con 2 minuti di warm up, poi 55 minuti a FC target (simile a quella utilizzata nelle classi di bodypump) e 3 minuti di cool-down 2. Bodypump esercizi di rinforzo: squat, bench press, deadlift e row. 1 ora	Raccolta di campione di sangue appena prima, appena dopo e dopo 45 minuti dall'esercizio. Analisi di IL-6	Aumentati livelli di IL-6 dopo entrambi i tipi di esercizio ma nessuna differenza fra i due gruppi sperimentali.

Tabella 3: Esercizio aerobico vs controllo

Studio (autori ed anno)	Popolazione (numero, genere, età, livello di attività, altro)	Tipi di intervento e caratteristiche (durata, frequenza e intensità dell'esercizio/attività)	Outcome investigati	Risultati a breve termine
Bishop (2013)	N=9 G= uomini Età=24±2 anni A = ciclisti allenati, non fumatori 7 volontari extra sedentari	1. Gruppo di esercizio (EX): Training di 60 minuti su cicloergometro a 75% VO2 massima 2. CON=I partecipanti stanno seduti a leggere, scrivere o lavorare al computer per 3 ore 3. CONS: seduti per 10 minuti in una stanza, con conseguente prelievo di sangue (1 solo)	Raccolta di sangue immediatamente prima, dopo, e 1,2,3 ore dopo l'esercizio sempre allo stesso orario sia per EX che CONT Conteggio di linfociti, linfociti che esprimono GHS-R1a, densità di GHS-R1a sui linfociti totali (GMFI), numero di monociti, monociti con GHS-R1a e GMFI sui monociti, CD3+, CD3+ che esprimono GHS-R1a e GMFI sui CD3+ Concentrazioni plasmatiche di grelina acilata	Aumento della concentrazione di linfociti e CD3+ in EX appena dopo l'esercizio rispetto a REST. Riduzione di linfociti e CD3+ in EX rispetto a REST dopo 2 ore dall'esercizio. Aumento della concentrazione di linfociti con GHS-R1a 0,1 e 2 ore dopo l'esercizio in EX rispetto a rest. Aumento di CD3+ con GHS-R1 rispetto a Rest. Aumento della concentrazione di monociti e monociti con GHS-R1a a 1 e 2 ore dopo l'esercizio in EX rispetto a rest. Riduzione di grelina acilata nel plasma a 1 ora post esercizio in EX rispetto a REST. Nei sedentari rispetto agli allenati nessuna differenza significativa.
Hoffman-Goetz (1990)	N = 18 G = uomini Età = 21 - 26 A = attivi ma non svolgono attività fisica regolarmente	1. Esercizio aerobico su cicloergometro (n=9) a 65% della VO2 massima ogni giorno per 1 ora per 5 giorni 2. Controllo (n=9): riposo da seduto di fianco al soggetto che si allena per 1 ora per 5 giorni	Raccolta di campioni di sangue appena prima (dopo riposo da seduti da almeno 15 min), appena dopo (3 minuti dalla fine dell'esercizio) nei giorni 1, 3 e 5. Analisi di linfociti, cellule T, T-helper, T-citotossici ed NK	Il numero di leucociti mononucleari aumenta significativamente dopo l'esercizio nei giorni 1 e 3. I leucociti mononucleari che interagiscono con CD3+ diminuiscono significativamente dopo i giorni 1 e 3 rispetto a pre-esercizio. La percentuale di linfociti T helper e inducer si riduce significativamente al giorno 3 dopo l'esercizio. La percentuale di linfociti con espressione di antigene associato a NK, il Leu7, aumenta significativamente da prima a dopo l'esercizio nei giorni 1 (p<0,05) e 3 (p <0,01), cosa che non avviene nel gruppo di controllo. Significativa linfocitosi di CD3+ e CD4+ dopo l'esercizio nel giorno 3. Le cellule con espressione di antigene associato a NK (Leu7) aumentano significativamente da prima a dopo l'esercizio nei primi due momenti di prelievo. Nei CON si ha decremento di CD8+ alla sessione di test finale (giorno 5)
Moyna (1996)	N = 64 G = 32 donne, 32 uomini età = 22 – 26 A = 32 sedentari (16 donne, 16 uomini) e 32 attivi (16 d, 16 u)	1. Gruppo di esercizio: bicicletta con 3 sessioni di 6 minuti a Power output incrementale da 55% a 70% ed infine 85% VO2 max 2. Gruppo di controllo: riposo seduti su cicloergometro per la	Campioni di sangue raccolti all'ultimo minuto di ogni sessione di esercizio (6,12,18 min), dopo 2 ore di recupero e a 138 min di recupero	Aumento significativo di leucociti a 6, 12 e 18 minuti rispetto a baseline dopo l'esercizio. 2 ore dopo l'esercizio, permanente leucocitosi, sia nel gruppo di esercizio che di controllo. Il maggior aumento di granulociti e monociti avviene nei primi 6 minuti dall'esercizio, a 55% Vo2max. Riduzione di CD3+ e CD19+ significativa. Aumento di CD3-, CD16+, CD56+ dopo l'esercizio. Aumento di NKCA durante i primi 6 min di esercizio.

		durata del test		Aumento di NK circolanti durante esercizio a 70 e 85% VO2 max.
Moyna (1996)	N = 64 G = 32 donne, 32 uomini età = 22 – 26 A = 32 sedentari (16 donne, 16 uomini) e 32 attivi (16 d, 16 u)	1. Gruppo di esercizio: bicicletta con 3 sessioni di 6 minuti a Power output incrementale da 55% a 70% ed infine 85% VO2 max 2. Gruppo di controllo: riposo seduti su cicloergometro per la durata del test	Campioni di sangue raccolti all'ultimo minuto di ogni sessione di esercizio (6,12,18 min), dopo 2 ore di recupero e a 138 min di recupero	Riduzione significativa di cellule T e cellule B e aumento di NK durante ogni sessione di esercizio, rispetto a baseline e a controllo. A 2 ore NK aumentati nel gruppo di controllo, risultano rientrati invece i valori per il gruppo di esercizio. Rapporto CD4+/CD8+ diminuito durante l'esercizio per aumento del numero sia relativo che assoluto di CD8+ rispetto a CD4+. Aumento nella produzione di IL-1 e INFγ ad ogni sessione di esercizio. Nessun cambiamento di IL-4 durante l'esercizio.
Niemann (1991)	N = 12 G = donne Età = 24 – 45 A = allenate con esercizio aerobico almeno 30 min per 3 giorni a sett per almeno le 6 sett prima dello studio	1. Esercizio: cammino su treadmill a 60% Vo2 max per 45 min 2. Controllo: riposo in posizione seduta	Campioni di sangue raccolti 15 min prima, appena dopo, 1,5, 3 e 5 ore dopo la fine dell'esercizio e ai tempi corrispondenti per i controlli.	Incremento significativo rispetto a baseline, di leucociti, linfociti e neutrofili immediatamente post-esercizio e per leucociti e neutrofili 3 ore post-esercizio. Percentuale di granulociti significativamente elevata rispetto a baseline e controllo a 1,5 e 3 h dopo es. Percentuale di linfociti significativamente ridotta a 1,5 h e 3 ore di recupero rispetto a controllo. Percentuali di NKCT significativamente elevate e percentuali di cellule T e B significativamente ridotte appena dopo l'esercizio rispetto a baseline e controllo. Piccolo ma significativo decremento di percentuale NKCT a 1,5 e 3 ore post esercizio rispetto a baseline e controllo. Riduzione % CD4 appena dopo l'esercizio e aumento di CD8 dopo l'esercizio con ritorno a baseline dopo 1,5 h. Riduzione CD4:CD8 appena post esercizio.
Moyna (1996)	N = 64 G = 32 donne, 32 uomini età = 22 – 26 A = 32 sedentari (16 donne, 16 uomini) e 32 attivi (16 d, 16 u)	1. Gruppo di esercizio: bicicletta con 3 sessioni di 6 minuti a Power output incrementale da 55% a 70% ed infine 85% VO2 max 2. Gruppo di controllo: riposo seduti su cicloergometro per la durata del test	Campioni di sangue raccolti all'ultimo minuto di ogni sessione di esercizio (6,12,18 min), dopo 2 ore di recupero e a 138 min di recupero	Rispetto a riposo, si ha un aumento del numero totale di leucociti a 6,12 e 18 min. Rispetto a baseline e controllo sono aumentati i numeri di linfociti e monociti circolanti ad ogni sessione incrementale di esercizio. A 2 ore di esercizio il numero di linfociti è significativamente inferiore a quelli di riposo. La proporzione di cellule T e B nel sangue si riduce significativamente durante l'esercizio e ritorna a baseline in 2 ore di recupero. Differenza significativa fra % di cellule T rispetto a controllo a 6 e 12 minuti di esercizio. Numero di NK circolanti significativamente maggiori nel gruppo di esercizio rispetto a controllo a riposo con aumento dopo l'esercizio sia rispetto a baseline che rispetto a controllo. Aumento di attività e numero di NK solo a 55% VO2 max. Numero di eosinofili significativamente aumentato dopo i primi 6 minuti di

				esercizi con continuo aumento nei minuti successivi ma riduzione significativa sotto baseline a 2 ore di recupero.
Rhind (1996)	N = 15 G = uomini Età = 19 – 30 A = sedentari	1. Endurance training (n= 9): training di 30 minuti su cicloergometro a 60% - 70 % Vo2 max (aumento target 10% O2 max) Freequenza di 4/5 giorni a settimana per 12 settimane 2. Gruppo di controllo (n =6): nessun intervento osservazione per 12 sett	Campioni di sangue raccolti appena prima della sessione di esercizio, dopo 30 e 60 minuti dall'inizio dell'esercizio e a 30 e 60 minuti dopo l'esercizio.	Rispetto a baseline si ha aumento di linfociti, leucociti e granulociti circolanti sia prima che dopo il periodo di allenamento, in seguito ad esercizio acuto. Riduzione di CD3+ cellule T appena dopo l'esercizio rimanendo inferiore a baseline per 2 ore, dopo l'allenamento valore più vicino a baseline ma sempre statisticamente inferiore. Prima del training riduzione significativa di CD8 30 min fino a 2 ore post-es. . Aumento significativo di CD16+ CD55+ NK, CD25+, CD122 rispetto a baseline nel gruppo di esercizio. Ridotta concentrazione di IL-2 supernatante. Aumento significativo di sIL-2R dopo l'allenamento rispetto a baseline.
Rutherford-Markwick 2017	N = 20 adulti G = 8 uomini, 12 donne A = sportivi amatoriali (recreationally active). Età media: 27.4 ± 5.9 anni.	EX: 60 min di cyclette 70% peak power CNTRL: Seduti tranquillamente per 60 min.	Concentrazione e tasso di secrezione della immunoglobulina A (IgA) all'interno di Campioni di Saliva prelevati 15 e 45 minuti dopo il termine della sessione.	Concentrazione di SigA: Nessuna differenza nella in risposta all'esercizio o a riposo, né nei maschi né nelle femmine (P > 0.05); Nessuna differenza tra sessi a riposo (P = 0.728) o durante l'esercizio (P = 0.235). Tasso di secrezione SigA: Aumenta durante l'esercizio nelle donne (P < 0.05); Nessuna differenza tra sessi a riposo o durante l'esercizio (P>0.05).
Vandevyver 2012	N = 10 uomini sani Età media = 22 ± 0.2 anni A =	DHR (n = 6) = 12 x 5min all'85% VO2max con pendenza al 10%, intervallati da 2 min di recupero passivo in stazione eretta CON (n = 4) = riposo	TNF-α, IL-6 e IL-10 prima e dopo l'esercizio e ai giorni 1, 2, 3, 5, 6 e 9 giorni.	Nel gruppo DHR, Subito dopo l'esercizio aumenta la concentrazione di IL-6 e IL-10 rispetto al baseline (p<0.05). 24 ore dopo l'esercizio aumenta la concentrazione di TNF-α (p<0.01). Attività CK elevata al giorno 1 e rimane elevata per i successivi 4-6 giorni in DHR.
Peeling 2009	N = 11 atleti (analizzati 8) G = 5 donne (2 analizzate), 6 uomini Età = 25,3 ± 1,0 A = moderatamente allenati.	Ex: Corsa di 60 min su treadmill (15-min di warm-up al 75–80% HRpeak + 45 min al 85–90% HRpeak) Con: 60 min di riposo (seduti)	Livelli plasmatici di CRP e IL-6 misurati immediatamente dopo la sessione e 3,6 e 24 ore dopo.	IL-6: Incremento rispetto al baseline, subito dopo l'esercizio (p= 0.001). Differenza significativa rispetto alla condizione di riposo immediatamente dopo l'esercizio (p = 0.002) e 3 ore dopo (p = 0.010). CRP: Aumenta significativamente a 24 ore dopo l'esercizio rispetto al baseline (p=0.022) e rispetto a Con (p=0.049)
Ispirlidis 2008	N = 24 G = uomini Età = 21,1 ± 1,2 anni A = giocatori di	Exercise (n= 14): partecipano ad una partita di calcio competitiva	Variazioni di: Conta dei leucociti, CRP, IL-6, IL-1β. Misurati 2 ore prima della partita, al termine del gioco e dopo 24, 48, 72, 96, 120,	Leucociti e CRP: Incremento significativo rispetto al baseline e rispetto al gruppo controllo sia immediatamente post-partita (p<0.05) che dopo 24 ore (p<0.05).

	calcio d'élite	Control (n = 10): non partecipano alla partita	144 ore (in cui i soggetti si astengono da qualsiasi attività fisica vigorosa).	Leucociti: Picco immediatamente dopo la partita, torna a livelli basali dopo 48 h. CRP: picco dopo 24 h, torna al basale dopo 72 h. IL-6: Aumento significativo post-partita rispetto al baseline ($p < 0.05$) e rispetto al gruppo controllo ($p < 0.05$). IL-6: Picco immediatamente dopo la partita, torna a livelli basali dopo 24 h. IL-1b: valori inferiori rispetto alla sensibilità dello strumento di misura (non consentono di tracciare un grafico) ad eccezione dei campioni misurati subito dopo il gioco. CK: aumento immediatamente dopo la partita e picco a 48 ore ($p < 0.05$)
--	----------------	--	---	--

Tabella 4 : Esercizio vs altri interventi

Studio (autori ed anno)	Popolazione (numero, genere, età, livello di attività, altro)	Tipi di intervento e caratteristiche (durata, frequenza e intensità dell'esercizio/attività)	Outcome investigati	Risultati a breve termine
Ring 2005	N = 62 G = uomini Età media: 20.6 ±1 anno A = moderatamente attivi	1. Exercise/Arithmetic (n = 14) group: calcoli mentali mentre si pedala su cicloergometro 2. Competitive Exercise group (n = 15): Simulazione di Gara contro un avversario (che non viene visto), ascoltando il commento della gara di un operatore. 3. Exercise group (n = 19): pedalata su cicloergometro di 8 minuti con pedalata resistita da 1 Kg nel primo minuto e poi 2 Kg per i successivi 2 a 8 min. &0 rivoluzioni a minuto nel pimo minuto con incremento a 90 a 7 minuti. Potenza media 146 W. 4. Mental Arithmetic group (n= 14): calcoli mentali stando seduti su cicloergometro	Concentrazione di s-IgA, tasso di flusso di saliva e tasso di secrezione di s-IgA per ciascun gruppo durante il riposo iniziale e immediatamente dopo il completamento del task.	Mental Arithmetic group: aumento della concentrazione di s-IgA (P = 0,009) senza variazioni nel flusso di saliva (P > 0.05), determinando insieme un aumento del tasso di secrezione di s-IgA (P = 0,01). Exercise/Arithmetic group: aumento di s-IgA (P = 0,007); quando è stato considerata la riduzione del flusso di saliva (P = 0,03) non c'era effetto del task nel tasso di secrezione di IgA-s (P40.05). Competitive Exercise ed Exercise, non ha prodotto cambiamenti significativi nella concentrazione di s-IgA (P>0.05), flusso di saliva (P>0.05) o tasso di secrezione di s-IgA (P>0.05).
Nozaki 2009	N= 44 G= uomini (27) e donne (27) Età = 40,4 ± 10,8 A = normopeso, in salute	1. Attività che inducono fatica fisica : training su cicloergometro a 80% della HR, 45-55 rpm per 2 ore, riposo 20 min e altre 2 ore di esercizio 2. Attività che inducono fatica mentale: kana pickup test per 4 ore 3. attività rilassanti: lettura di libri e riviste, ascolto di musica o chiacchierare per 4 ore	Raccolta di campioni di sangue e saliva per marker biochimici prima e dopo le sessioni di attività	Differenza significativa nel numero di neutrofili (p < 0,01) e globuli bianchi (p < 0,01) rispetto alle sessioni di relax e attività mentale. Anche l'attività di CK (p<0,01), TGF – β1 (p<0,01) e TGF – β2 (p<0,01) sono aumentati significativamente dopo l'esercizio rispetto agli altri gruppi

Effetti degli interventi sugli outcome misurati

Leucociti

Fra gli studi inclusi, sia quelli che confrontano l'esercizio aerobico con un gruppo di controllo che quelli che raffrontano tipi di esercizio differenti, sembra esserci una concordanza rispetto all'effetto dell'esercizio sulle popolazioni leucocitarie ed i loro sottogruppi: si identifica una leucocitosi durante e immediatamente dopo l'esercizio.

Nello studio di Nozaki^[39] si identifica un aumento di neutrofili ($p < 0,01$) e globuli bianchi ($p < 0,01$) rispetto sia ad attività che inducono fatica mentale che attività rilassanti; in un altro studio^[13] si rileva un aumento di leucociti ($p < 0,01$), granulociti ($p < 0,05$) e linfociti ($p < 0,05$) circolanti in seguito ad esercizio acuto. Prima del periodo di allenamento, inoltre, si ha un continuo aumento di granulociti e leucociti fino a 120 minuti post-esercizio mentre i linfociti si riducono sotto i valori di riposo dopo 30 minuti di recupero.

Ispirlidis^[22] riscontra che anche in una modalità differente di esercizio, ovvero la partita di calcio, si hanno aumenti significativi di leucociti immediatamente dopo la partita ($p < 0,05$) che ritornano a baseline dopo circa 48 ore.

Nello studio di Bishop^[40] e colleghi si evidenzia un aumento significativo della conta di linfociti ($p < 0,01$) e CD3+ ($p < 0,05$) subito dopo l'esercizio con successiva riduzione a 2 ore, sia rispetto al controllo che rispetto ai valori precedenti l'esercizio. Questo dato è considerato affidabile in quanto per queste misure di outcome i risultati erano completi.

Nello studio di Hoffman – Goetz^[15] si rilevano aumenti significativi di conta di linfociti mononucleari appena dopo l'esercizio rispetto a pre-esercizio con $p < 0,05$ nei giorni 1 e 3 ma non al quinto.

Anche nello studio Nieman e colleghi^[19] si rileva un aumento rispetto a controllo di leucociti ($p < 0,001$), linfociti ($p < 0,01$) e neutrofili ($p < 0,001$) immediatamente dopo l'esercizio, con incremento significativo anche dopo 3 ore di esercizio per neutrofili ($p < 0,01$) e leucociti ($p < 0,001$). In termini di percentuali, i linfociti presentano invece una seguente significativa riduzione 1,5 e 3 ore dall'esercizio. Questi dati sono, però, da considerare con attenzione in quanto gli autori non riportano le oscillazioni osservate nel gruppo di controllo, pertanto risulta difficile avere un'idea chiara della risposta immunitaria in generale fra i due gruppi osservati.

In alcuni studi, oltre alla rilevazione di leucocitosi, granulocitosi e linfocitosi, si osservano anche differenze indotte dal tipo e dall'intensità dell'esercizio somministrato.

Nel loro studio, Mc Farlin^[27] e colleghi osservano in tutti gli interventi un aumento del numero di leucociti circolanti appena dopo e 2 ore dopo l'esercizio rispetto ad un controllo inattivo ($p < 0,05$) ma nel TB la sessione di esercizio del pomeriggio dà maggior aumento di neutrofili a 0 e 2 ore di recupero ($p < 0,05$).

Anche nello studio di Wang^[28] viene confermato l'aumento del numero di neutrofili, linfociti e monociti ma solo a seguito di esercizio ad alta intensità (HIE). Di particolare rilevanza è invece l'osservazione rispetto all'esercizio a bassa intensità (LIE): svolto da solo non provoca oscillazioni significative ma quando precede HIE la leucocitosi viene attenuata.

Negli studi di Moyna^{[16], [17]} e colleghi viene riscontrato un aumento di leucociti anche durante l'esecuzione dell'esercizio con aumento significativo ad ogni aumento di potenza. Va notato, però, che a 2 ore di esercizio vi sono aumenti significativi anche nel gruppo di controllo di leucociti, pertanto dopo l'esercizio non si possono trarre conclusioni chiare rispetto alle oscillazioni osservate.

Nello studio svolto da Tartibian^[31] e colleghi entrambe le intensità di esercizio previste danno un aumento della conta di leucociti sia appena dopo che 2 ore dopo l'esercizio. Mentre nell'esercizio ad alta intensità la conta di neutrofili aumenta significativamente appena terminato l'esercizio, l'attività a moderata intensità provoca oscillazioni di neutrofili dopo 2 ore dall'esercizio. A due ore dall'esercizio ad alta intensità si ha una riduzione significativa di linfociti rispetto ad appena prima e dopo l'esercizio con $p = 0,05$.

Dopo mezz'ora di cammino su treadmill ad intensità moderata si hanno aumenti di neutrofili ($p < 0,01$), linfociti ($p < 0,001$) e monociti appena dopo l'esercizio in entrambi i protocolli previsti con ritorno a baseline dopo 1 ora dall'esercizio^[33].

Vi è uno studio che riscontra un aumento significativo di leucociti e neutrofili subito dopo l'esercizio nel gruppo ad intensità moderata, mentre nel gruppo ad alta intensità vi è una leucocitosi sia immediatamente che due ore dopo l'esercizio. I leucociti diminuiscono dopo 24 ore ma soltanto nel gruppo a moderata intensità mentre i neutrofili si riducono dopo 2 ore a seguito di MI e a 24 risultano ridotti in entrambi i gruppi^[4].

Interessante la risposta individuata da Pizza ^[37] e colleghi con aumento significativo di linfociti e neutrofili dopo una corsa di un'ora in discesa rispetto alla corsa in piano.

In un ulteriore studio si hanno aumenti di leucociti fino a 3 ore dopo 3 differenti tipi di esercizio ^[34]. Va segnalato, però, che i risultati misurati a 24 ore non sono riportati per i sottogruppi di leucociti per mancanza di differenze rispetto al gruppo di controllo. Questo non permette di avere una visione d'insieme e valutare accuratamente i risultati a 24 ore dalla fine dell'esercizio.

Un altro studio ^[32], invece, riscontra che i neutrofili rimangono invariati appena dopo l'esercizio ed aumentano invece dopo un'ora del 20% in un gruppo di esercizio svolto ad alta intensità e del 15,5% in un gruppo che svolge esercizio a media intensità, con $p < 0,01$, mentre non vi sono differenze nell'esercizio svolto a bassa intensità.

In disaccordo con i precedenti studi è un RCT in cui si ottiene un aumento della percentuale di linfociti nell'esercizio ad alta intensità rispetto a baseline ($p < 0,05$) e all'esercizio continuo ($p < 0,05$) e una riduzione della percentuale di granulociti dopo l'esercizio ad alta intensità sempre rispetto a baseline ed esercizio continuo ^[30]. Non sono invece stati riscontrati cambiamenti nelle percentuali di monociti.

Sottopopolazioni di linfociti

I risultati rispetto alle sottopopolazioni di linfociti T e B sembrano favorire la riduzioni di proporzioni e percentuali di tali cellule: nello studio di Moyna si osservano riduzioni della proporzione di cellule T e B ^[17] con ritorno a baseline in 2 ore di recupero e differenze rispetto ai controlli a 6 e 12 minuti; nello studio di Pizza ^[37] e colleghi la corsa in piano ed in discesa provoca una diminuzione di CD3+, CD4+ e CD8+ rispetto ai valori precedenti l'esercizio a 1,5 e 48 ore dal suo termine. Inoltre, CD3+ e CD4+ rimangono significativamente ridotti a 24 ore di recupero. Secondo Rhind ^[13] si ha una riduzione di cellule T CD3+ dopo l'esercizio che permangono inferiori a baseline anche 2 ore dopo l'esercizio. Inoltre, una sessione acuta di esercizio porta a una riduzione di CD8 da 30 minuti a 2 ore dopo l'esercizio.

Anche nello studio di Nieman ^[19] le percentuali di cellule T e B diminuiscono significativamente dopo l'esercizio rispetto ai valori pre-esercizio e ai controlli, ma questo dato non si può considerare totalmente affidabile in quanto non sono riportati dei dati significativi riscontrati

nel gruppo di controllo quindi non è possibile valutare accuratamente quanto riportato, soprattutto rispetto alle oscillazioni osservate da prima a dopo l'esercizio.

I risultati esposti da Hoffman-Goetz^[15] rispetto ai sottogruppi CD3+ e CD4+ sono invece, apparentemente in disaccordo: sebbene al calcolo della percentuale risultino diminuiti significativamente al giorno 3, a seguito della centrifugazione del sangue, si nota invece una linfocitosi significativa di del numero totale di linfociti CD3+ e CD4+ al giorno 3 con $p < 0,05$. Secondo gli autori il secondo risultato sarebbe il più attendibile in quanto vengono analizzati in modalità più specifica i sottogruppi di linfociti.

Interessante è anche il risultato osservato nel gruppo di controllo: al giorno 5 vi è un decremento significativo di linfociti T con $p < 0,05$ ed un aumento significativo di CD8+ con $p < 0,05$. L'esercizio non ha, invece, nessuna influenza sulla popolazione di linfociti T citotossici. Secondo gli autori la possibile spiegazione starebbe in una possibile componente psicologica.

Anche secondo uno studio di Natale^[34] e colleghi si hanno aumenti di CD3+ e CD8+ fino a tre ore dopo l'attività, indipendentemente dall'intensità e dal tipo di esercizio. I valori di CD4+ aumentano significativamente dopo attività ad alta intensità e di esercizio prolungato rispetto ad esercizi di rinforzo ma ritornano a baseline entro 3 ore.

Cellule NK

Gli articoli sono concordi nell'individuare un aumento delle cellule NK a seguito di esercizio acuto, con alcuni che ne evidenziano una conseguente riduzione durante il periodo di recupero.

Secondo i risultati di Hoffman-Goetz^[15] si ha un aumento di cellule associate ad NK appena dopo l'esercizio del 55,4% nel giorno 1 ($p < 0,05$) e del 73,0% nel giorno 3 ($p < 0,01$) e aumentano dopo l'esercizio anche al quinto giorno sebbene non significativamente. Questo trend non è osservato invece nel gruppo di controllo.

Dallo studio di Moyna^[18] emerge un aumento di cellule NK durante l'esercizio con aumento significativo rispetto a baseline ad ogni aumento di intensità. Il conteggio di NK ritorna poi a valori baseline a 2 ore di recupero nel gruppo di esercizio, nel gruppo di controllo invece vi è un aumento significativo, forse dovuto a variazioni circadiane di tali cellule. Contrariamente al trend crescente di conteggio assoluto di cellule NK, l'attività delle cellule risulta aumentata dell'82% nei primi 6 minuti di esercizio e poi rimane invariata ai successivi aumenti di intensità.

Nello studio di Brenner e colleghi^[14] si nota un aumento significativo nel numero di NK dopo i tre protocolli di esercizio implementati con successiva riduzione dei valori di NK entro le 3 ore di recupero dall'esercizio. L'attività citolitica invece è aumentata solo dopo Long ed AO.

Nello studio di Rhind^[13] viene ulteriormente confermato l'aumento di cellule CD16+/56+NK a seguito dell'esercizio acuto con $p < 0,001$, e conseguente riduzione durante il recupero (tabella 3). Anche in uno studio di Nieman e colleghi del 2005^[33] si identifica un aumento significativo di cellule NK ($p < 0,01$) appena dopo l'esercizio ed una conseguente riduzione significativa ($p < 0,01$) dopo l'esercizio, che si verifica, però, a solo un'ora di recupero, tempo inferiore agli altri studi presi in considerazione.

Allo stesso modo, dopo esercizio di corsa sia in salita che in discesa per un'ora si hanno aumenti di CD16+, CD56+CD3- e CD56+ CD3+. Dopo la corsa in piano i livelli di CD16+ si riducono a 1,5 ore rispetto a quelli precedenti l'esercizio mentre nella corsa in discesa i valori di CD25+CD8+ rimangono significativamente elevati anche a 12 ore sia rispetto a baseline che rispetto alla corsa in piano^[37].

Anche lo studio di Nieman e colleghi del 1991^[19] individua un aumento della percentuale di NK citotossici appena dopo l'esercizio rispetto al controllo ($p < 0,01$) seguito poi da una riduzione significativa ad 1,5 e 3 ore dopo l'esercizio. Ancora una volta, non viene riportato, però se ci sono delle alterazioni significative nel gruppo di controllo.

Secondo lo studio svolto da Strasner^[25] e colleghi l'esercizio ad alta intensità è più efficace nell'elicitare la risposta infiammatoria: la percentuale di CD56+ NK e l'attività di cellule NK infatti aumentano significativamente dopo l'esercizio ad alta intensità sia rispetto all'esercizio di media intensità ($p \leq 0,05$) che rispetto ad un gruppo di controllo inattivo ($p \leq 0,05$). In questo studio la risposta di cellule NK a seguito dell'esercizio ad alta intensità si porta sotto i valori misurati nel gruppo di controllo a 90 minuti, ma sono osservati aumenti nei valori di NK anche nei controlli a 90 minuti e 3 ore. Gli autori ipotizzano che tali oscillazioni possano essere dovute ai ritmi circadiani oppure all'aumento dei livelli di cortisolo. Sebbene in questo studio fosse stato riscontrato un alto rischio di attrition bias, i risultati riguardanti il numero e l'attività di NK sono stati considerati affidabili, in quanto la mancanza di analisi riguardava un'altra misura di outcome, le catecolammine.

Nello studio di McFarlin e colleghi^[27], appena dopo l'esercizio si riscontrano aumenti di attività di NK rispetto a controllo ($p < 0,05$) con esercizio svolto solo alla mattina, solo al pomeriggio o sia al mattino che al pomeriggio. Si nota però che l'esercizio svolto nel pomeriggio dà una risposta maggiore rispetto all'esercizio svolto al mattino ($p < 0,05$).

In uno studio si nota che anche l'esercizio di rinforzo provocano un aumento di NK appena dopo l'attività^[34]. L'attività aerobica nelle due intensità utilizzate, però, promuove un aumento di CD3+, CD16+ e CD56+ superiore a quello degli esercizi di resistenza.

Citochine

IL-6 è generalmente aumentato dopo l'esercizio: sembra essere la prima citochina circolante in seguito all'esercizio e può essere aumentata fino a 100 volte in seguito ad esercizio aerobico e può rimanere elevata fino a 24 ore post esercizio^[41]. Fra gli studi che confermano questa ipotesi vi sono: Van de Vyver e colleghi^[23], che identificano aumenti di IL-6 ($p < 0,05$) appena dopo l'esercizio rispetto a baseline; nello studio di Peeling e colleghi^[21] si riscontra un incremento di IL-6 subito dopo l'esercizio rispetto a baseline ($p = 0,001$) e anche rispetto a controllo appena dopo ($p = 0,02$) e tre ore dopo l'esercizio ($p = 0,01$). Sebbene in quest'ultimo studio fosse stato attribuito un alto rischio di attrition bias, i dati riferiti ad IL-6 sono considerati affidabili poiché la misura di outcome nella quale sono stati esclusi alcuni soggetti erano riferiti alla ferritina sierica.

Anche la partita di calcio^[22] aumenta i livelli di IL-6 rispetto a baseline ($p < 0,05$) e rispetto a controllo ($p < 0,05$) appena dopo il suo termine, momento in cui raggiunge un picco per poi ritornare ai valori baseline a 24 ore di recupero.

Vi sono più studi che identificano aumenti di IL-6 indipendentemente dal tipo di esercizio svolto: nello studio di Lira et al i livelli di IL-6 aumentano dopo 60 minuti di recupero da 3 diversi protocolli di esercizio rispetto a baseline, secondo Tartibian e colleghi^[31], sia l'esercizio ad alta che a moderata intensità provocano un aumento significativo di IL-6 rispetto alle condizioni pre-esercizio con valori di p rispettivamente di 0,01 e 0,04. Il risultato viene ulteriormente confermato dallo studio di Nieman e colleghi del 2005^[33], in cui il cammino su treadmill con e senza dispositivo per muovere gli arti superiori provoca un aumento significativo della citochina rispetto al gruppo di controllo appena dopo e 1 ora dopo l'esercizio

e da un ulteriore studio ^[35] che evidenzia un aumento dei valori di IL-6 sia dopo esercizio aerobico su bicicletta che in seguito ad esercizio di rinforzo muscolare.

Alcuni articoli riscontrano aumenti di IL-6 in differenti tipi o intensità di esercizio ma con qualche differenza nei picchi o nel ritorno a baseline: secondo lo studio di Wahl e colleghi^[24], sia dopo esercizio con che senza elettrostimolazione, ci sono aumenti di IL-6 a 0, 30 e 60 minuti dall'esercizio. A 30 minuti però sono maggiormente elevati dall'aggiunta di elettrostimolazione. Secondo Mendham^[7] l'attività su bicicletta e delle brevi partite di rugby (SSG) aumentano significativamente IL-6 subito dopo l'esercizio e a 240 minuti di recupero ($p < 0,05$) ma nelle partite di rugby l'aumento è osservabile anche a 30 e 60 minuti.

Interessante il risultato ottenuto in uno studio di confronto fra esercizio eccentrico e concentrico ^[36] in cui risultano significativamente aumentati i livelli di IL-6 appena dopo una corsa di un'ora in salita e anche dopo la corsa in discesa, con livelli significativamente superiori nel gruppo di lavoro eccentrico rispetto a concentrico.

Infine, una minoranza di studi trovano differenze fra diversi tipi di esercizio: in uno studio si hanno aumenti di IL-6 appena dopo l'esercizio rispetto a baseline in seguito ad un protocollo ad intensità elevata ma non con l'esercizio submassimale ^[5]. Nel loro studio, Brenner^[34] et al che riscontrano un aumento di IL-6 dopo 3 ore di recupero da esercizio aerobico prolungato ma nessun cambiamento dopo circuit training e nemmeno esercizio aerobico di alta intensità.

Per quanto riguarda i valori di CRP si hanno aumenti significativi rispetto a baseline e controllo sia dopo l'attività ($p < 0,05$) che dopo 24 ore ($p < 0,05$) nello studio di Ispiridis e colleghi^[22], dato riscontrato anche da Peeling e colleghi^[21] che misurano aumenti significativi a 24 ore dopo esercizio di corsa su treadmill rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,041$) e a baseline ($p = 0,02$). In linea con questi studi è anche quello svolto da Tartibian et al.^[31] con aumento significativo di CRP sia dopo l'esercizio indipendentemente dalla sua intensità sia immediatamente dopo che a 2 ore di recupero.

Vi sono però due studi che non registrano oscillazioni di CRP in seguito ad esercizio di corsa^[5], bicicletta e rugby modificato ^[7].

I valori di CK risultano solitamente aumentati in seguito all'esercizio: appena dopo una partita di calcio ^[22] raggiungendo un picco a 48 ore di recupero ($p < 0,05$), dopo una sessione di

cicloergometro con aggiunta di elettrostimolazione a 24 ore dall'esercizio^[24], e in seguito ad esercizio prolungato su cicloergometro^[39] a 2 ore dall'esercizio.

Non è ben chiaro l'effetto di differenti intensità e tipi di esercizio su CK in quanto secondo due studi sia l'esercizio svolto ad alta che moderata intensità ne determina un aumento appena dopo l'esercizio^[31] e anche a due ore dall'esercizio, momento in cui raggiunge il picco^[4] e secondo un ulteriore studio aumentano sia dopo esercizio eccentrico che concentrico appena dopo e a 24 ore dall'attività^[36]. Vi sono però due studi che identificano differenze fra tipo di esercizio: i risultati di Pizza e colleghi^[37] dimostrano aumenti di CK dopo la corsa di un'ora in discesa rispetto a quella in piano a 1,5, 12, 24 e 28 ore dall'esercizio, e nello studio di Brenner e colleghi^[14] si evidenzia un aumento di CK solo 27 ore dopo esercizio aerobico prolungato ma non dopo circuit training ed esercizio aerobico ad alta intensità.

IL-10, citochina con effetto anti-infiammatorio^[5], sembra aumentare insieme ad IL-6 nello studio di Van de Vyver^[23] ed aumenta anche a seguito di protocolli su treadmill sia ad alta che moderata intensità^[3]. Al contrario, nello studio svolto da Brenner e colleghi i valori di IL-10 si riducono dopo 5 minuti di bicicletta a 90% della VO2max.

IL-1 β , una citochina che facilita l'afflusso di citochine infiammatorie^[31], sembra essere ridotta a seguito di un esercizio a bassa intensità ma non alterata da esercizio ad alta intensità^[5] e nemmeno da esercizio di bicicletta o rugby modificato^[7]. In disaccordo con questi risultati è lo studio di Pokora e colleghi^[36] che riscontra un aumento della citochina appena dopo un esercizio eccentrico e a 24 ore dall'esercizio concentrico.

IL-1 α , responsabile della risposta anti-infiammatoria, aumenta significativamente a seguito di attività di rugby modificata e dopo bicicletta svolta ad alta intensità appena dopo l'esercizio, e nel primo caso vi sono differenze rispetto a baseline anche dopo 240 minuti ($p < 0,05$)^[7]. Non sono riscontrate differenze, invece, dopo cammino su treadmill di mezz'ora con e senza strumento per l'oscillazione degli arti superiori^[33].

Il TNF α è una citochina considerata pro-infiammatoria per l'effetto facilitante l'influsso di linfociti, monociti, neutrofili ed altre cellule infiammatorie^[31]. La sua concentrazione aumenta 24 ore dopo esercizio di corsa in discesa ($p < 0,01$)^{[23],[36]}, immediatamente dopo esercizio continuo o HIIT su treadmill^[3] e dopo esercizio aerobico moderato di 2 ore raggiungendo un

picco a 72 ore dalla fine dell'esercizio. Risultati che suggeriscono un effetto infiammatorio posticipato in seguito sia ad esercizio aerobico con contrazioni di tipo concentrico che di tipo eccentrico.

Il BDNF è un fattore neurotrofico che è espresso nel cervello e nel muscolo scheletrico, regola sia lo sviluppo neuronale che il metabolismo muscolare ^[24]. I valori di BDNF sembrano essere rilasciati dal muscolo scheletrico durante la contrazione, e secondo lo studio di Wahl et al subiscono un'elevazione dopo cyclette con e senza elettrostimolazione aggiuntiva appena dopo l'esercizio. Vi è una maggiore elevazione però con aggiunta di elettrostimolazione, con valori che raggiungono la significatività a 240 minuti dall'esercizio ^[24].

Lo studio di Siasos ^[26] studia la risposta di IL-17 a seguito di esercizio aerobico su cicloergometro di tipo continuo svolto per 30 minuti a 50% del lavoro aerobico massimo rispetto ad un esercizio di uguale durata ma svolto ad intervalli di 30 secondi a 100% del lavoro aerobico massimo, e riscontra un aumento significativo di IL-17 dopo l'esercizio continuo rispetto a baseline ($p = 0,042$) che non si verifica nell'allenamento a intervalli.

Immunoglobuline

Gli studi presi in considerazione in cui vengono analizzate le immunoglobuline sono tre: nello studio di Nieman e colleghi del 2005 ^[33] non si riscontrano cambiamenti significativi nei gruppi di intervento mentre negli altri due viene riscontrata qualche differenza ma non rispetto all'esecuzione di esercizio.

Nello studio di Rutherford Markwick ^[20] viene identificato un aumento del tasso di secrezione durante l'esercizio nelle donne fra il primo ed il secondo momento di misurazione ($p < 0,05$) ma non vengono identificate differenze significative rispetto a baseline dopo l'esercizio o rispetto agli uomini.

Nello studio di Ring et al ^[38], si evidenzia un aumento del tasso di secrezione di IgA durante lo svolgimento di calcoli matematici e anche nel gruppo che svolgeva calcolo matematico durante l'esercizio. Nel secondo gruppo, però, una volta considerata la riduzione del flusso di saliva, l'effetto del task veniva meno. In quest'ultimo studio, però, l'esclusione di un'alta quota di partecipanti rende il risultato meno affidabile: è stato infatti individuato un alto rischio di bias in questo studio, dovuto alla mancata analisi di più del 20% dei partecipanti. Sebbene

l'elaborazione dei dati prenda in considerazione la ridotta numerosità del campione, il numero di partecipanti rimane basso, aspetto che rende meno potenti le affermazioni svolte dagli autori.

Da questi studi sembrerebbe quindi non esserci una grossa influenza da parte dell'esercizio sulla immunità espressa nelle mucose.

Altro

Slusher e colleghi, nel loro studio del 2018 ^[29] valutano i livelli plasmatici di PTX3, una proteina sintetizzata e rilasciata dai neutrofili, che coadiuva la regolazione dell'immunità innata. Dallo studio emerge che i livelli di PTX3 aumentano dopo HIIE a 19 minuti ($p < 0,05$) rispetto a baseline mentre a seguito di CMIE rimangono elevati da 22 a 30 minuti di esercizio ($p < 0,05$) rispetto a valori baseline ($p < 0,05$). Sembrerebbe quindi che un'intensità di esercizio più elevata favorisca un aumento più veloce e meno duraturo di PTX3.

Nel loro studio, Wang ^[28] e colleghi riportano un effetto favorente lo stress ossidativo da parte dell'attività ad alta intensità, che viene invece soppresso quando viene svolta attività a bassa intensità da sola o prima dell'attività ad alta intensità.

Bishop ^[40] e colleghi indagano anche l'effetto dell'esercizio sui linfociti che esprimono il recettore GHS-R1, ovvero che sono in grado di legare la grelina acilata, un ormone che concorre alla regolazione della risposta infiammatoria. Nello studio si osservano aumenti della concentrazione di linfociti con GHS-R1 appena dopo l'esercizio rispetto a baseline, 1 e 2 ore ($p < 0,05$) dopo l'esercizio rispetto a riposo. La grelina acilata ricavata nel plasma, invece, si riduce ad un'ora dopo l'esercizio. Va sottolineato, però, che a questo studio è stato attribuito un alto rischio di bias in quanto non sono stati analizzati i campioni di tutti i partecipanti a causa di un problema durante la conservazione di uno dei campioni. Sebbene la quantità di partecipanti analizzata fosse comunque superiore all'80% dei partecipanti il rischio di bias è considerato alto in quanto il focus dello studio era su questa misura di outcome.

Studi esclusi

In seguito a lettura del full-text, 95 articoli sono stati considerati non idonei all'inclusione, e sono riportati in appendice 2. La maggior parte sono stati esclusi per inadeguatezza della popolazione presa in esame: l'inclusione di soggetti anziani (età > 65 anni), di bambini (età < 18 anni) e di soggetti con patologia fra cui l'obesità. Gli altri articoli invece presentavano un disegno di studio non conforme con la revisione per l'assenza di randomizzazione, perché l'esercizio aerobico non rappresentava la variabile principale indagata dallo studio, perché le misure di outcome non risultavano essere inerenti al sistema immunitario o perché pur analizzando l'esercizio e valutando parametri del sistema immunitario, l'obiettivo dello studio non era conforme con quello della revisione. Uno solo studio era invece un duplicato di un altro studio già incluso.

DISCUSSIONE

In generale, gli studi presi in considerazione presentano alcune similitudini: la risposta all'esercizio acuto scatena un aumento di leucociti, compresi linfociti, monociti e soprattutto neutrofili durante^{[16], [17]} e immediatamente dopo l'esercizio^{[13], [22], [33], [37], [39], [40]}. I neutrofili e leucociti sembrano poi aumentare ancora fra le 2^{[4], [14], [27], [31]} e le 3^[19] ore dall'esercizio, e in alcuni studi rimangono elevati fino a 24^{[4], [34]} o anche 48^[22] ore dopo l'esercizio. Al contrario, i linfociti T e B iniziano a diminuire durante il recupero dall'attività^{[16], [19], [22], [31], [40]} con popolazioni di CD3+, CD4+ e CD8+ che sembrerebbero diminuire anche sotto i valori di baseline e secondo alcuni studi rimangono significativamente ridotti anche per molte ore dopo l'attività^{[13], [37]}. Questi risultati sono in accordo con la risposta bifasica descritta in letteratura^[11].

Sebbene non siano ancora ben chiari i meccanismi che mediano queste risposte infiammatorie, vi sono più ipotesi che sono state portate avanti: il rilascio di leucociti da pool di cellule in organi quali la milza, i polmoni o il midollo osseo, ma più probabilmente l'influenza dell'epinefrina e della norepinefrina e l'azione del cortisolo rilasciati nella circolazione. Queste molecole sembrano avere un effetto sulle citochine e sulle cellule di adesione che favoriscono l'afflusso di cellule infiammatorie^[11].

Vi sono però alcuni studi che risultano in disaccordo, soprattutto riguardo al timing della risposta infiammatoria: ad esempio nello studio di Nieman^[33] e colleghi, la leucocitosi indotta dall'esercizio si risolve in un'ora dal termine dell'attività, che sembrerebbe un tempo piuttosto ridotto rispetto a quanto riscontrato negli altri studi. Va considerato però che in questo studio, non vi sono altre misurazioni di parametri infiammatori in seguito a quella svolta ad un'ora dalla fine dell'esercizio, pertanto non si può avere una visione di insieme e non sono stati verificati ulteriori cambiamenti nelle ore successive. Un altro dato che potrebbe avere la sua influenza potrebbe essere il mancato effetto sul cortisolo che potrebbe aver reso la risposta meno intensa. Infine, gli autori suggeriscono che la durata dell'esercizio abbia dato una risposta attenuata rispetto ad altri protocolli di esercizio di durata più lunga.

Vi è anche un RCT^[30] che individua una riduzione della percentuale di granulociti dopo l'esercizio, con una riduzione maggiore in seguito ad esercizio di alta intensità rispetto ad uno di

intensità più moderata. Gli autori suggeriscono che questa risposta possa essere attribuibile ad un innalzamento delle catecolammine nel sangue poiché è stato osservato che, con la somministrazione di beta-bloccanti, si ha un'inibizione della linfocitosi, leucocitosi e dell'aumento di neutrofili circolanti.

In un ulteriore studio ^[32], invece, i neutrofili rimangono invariati appena dopo l'esercizio ed aumentano ad un'ora dal suo termine, altro effetto che differisce dalla maggior parte degli altri studi. In questo caso non è semplice comprendere quale sia la causa di tale risposta, gli autori ritengono che nella corsa in piano la risposta infiammatoria sia ritardata, forse per un lavoro muscolare meno intenso rispetto alla corsa in salita o in discesa. Un risultato parzialmente simile sarebbe osservato nello studio di Tartibian e colleghi^[31] in cui l'esercizio di intensità moderata provoca un aumento di neutrofili solo dopo 2 ore di esercizio. Nello studio di Inoue e colleghi, però, i neutrofili aumentano in maniera ritardata in tutti i gruppi di esercizio, malgrado le diverse intensità. Si potrebbe quindi pensare che anche il gruppo che svolge esercizio ad intensità più elevata non raggiunga una soglia sufficiente a dare una risposta infiammatoria immediata ma la modalità utilizzata per quantificare l'intensità dell'esercizio è differente rispetto a tutti gli altri studi, quindi risulta difficile fare paragoni o trarre conclusioni.

Fra gli studi presi in esame infatti ci sono pareri discordanti rispetto alla relazione fra l'intensità di esercizio e la risposta leucocitaria. In alcuni studi sembrano esserci delle discrepanze con diversi effetti dati da diverse intensità ^{[16]–[18], [28]} mentre altri non individuano alcuna differenza significativa fra gruppi ^{[4], [31]}.

Inoltre, nei due studi ^{[15], [34]} che individuano un aumento di sottopopolazioni di CD3+, CD4+ e CD8+, contrariamente agli altri studi presi in considerazione, vengono presi in esame globalmente 3 tipi di esercizio differenti: l'esercizio su cicloergometro svolto circa alla stessa intensità in entrambi, l'esercizio aerobico di picco e l'esercizio di rinforzo. Essendoci aumenti simili in tutti i tipi di esercizio, sembrerebbe inverosimile che l'intensità e il tipo di esercizio possano influenzare in maniera differente le popolazioni linfocitarie.

Per quanto riguarda la risposta delle cellule NK, si ha un generale trend crescente, con risultati contrastanti rispetto al tipo di esercizio utilizzato. Nello studio di Pizza^[37] e colleghi sembrerebbe essere la contrazione eccentrica a dare un effetto di maggiore mobilitazione cellulare, mentre in altri due studi ^{[14], [34]}, sono l'esercizio aerobico prolungato e di picco a

determinare un aumento di sottogruppi di cellule NK rispetto ad esercizio di forza e circuit training, che prevedono comunque un intenso impegno muscolare con fasi di esercizio coinvolte in contrazioni eccentriche. Si potrebbe quindi pensare che vi sia effettivamente un ruolo dell'intensità dell'esercizio svolto in termini sia di durata che di lavoro muscolare, che possa dare un maggiore rilascio di cellule e attività NK. Potrebbe quindi essere interessante negli studi futuri osservare quale parametro sia più efficace per scatenare una risposta di questo tipo di cellule, analizzando con maggiore attenzione le caratteristiche dell'esercizio proposto.

Lo studio di Strasner ^[25] e colleghi individua un maggiore effetto di mobilitazione di cellule NK nell'esercizio di intensità elevata rispetto all'intensità moderata. Nello stesso studio, però, si hanno aumenti significativi anche nel gruppo di controllo, aspetto che rende il risultato meno rilevante e suggerisce che vi possano essere altri fattori maggiormente influenzanti le cellule NK. Per esempio la riduzione di cortisolo plasmatico, che potrebbe essere associata all'assunzione di contraccettivi orali, caratteristica della popolazione studiata. Altro possibile fattore causale potrebbero essere le oscillazioni circadiane di tali cellule, che potrebbe spiegare anche la presenza di aumenti di cellule NK in gruppi di controlli osservati in altri studi ^{[15], [19]}.

Anche l'analisi delle citochine risulta molto eterogenea: innanzitutto gli studi prendono in esame tantissimi diversi marker infiammatori, interleuchine, fattori trofici, ed altre citochine, ma ognuno di essi concentrandosi su una molecola differente senza quindi permettere poi di trarre conclusioni certe. Fra le citochine più studiate si evidenzia ad esempio l'IL-6, che risulta aumentata nella maggioranza degli articoli in seguito all'esercizio. Sembrerebbe che in questo caso vi siano alcuni fattori che la influenzano in modo particolare: l'interleuchina sembrerebbe essere rilasciata durante l'esercizio dalla contrazione del muscolo scheletrico ^{[3], [24]}, pertanto si potrebbe pensare che la quantità di contrazioni svolte per una lunga durata di esercizio diano un effetto cumulativo di rilascio della sostanza. Questo spiegherebbe i risultati di Brenner e colleghi ^[14] nell'identificare elevazioni significativamente maggiori a seguito di esercizio aerobico prolungato rispetto ad altre forme di esercizio che comprendono contrazioni muscolari intense come il circuit training.

Altri autori sostengono che sia il tipo di contrazione ad avere un effetto aumentato sul rilascio di IL-6: la contrazione eccentrica sembrerebbe avere un effetto ritardato ma più duraturo nel

tempo^[31]. Questo sarebbe in accordo con quanto riscontrato da Pokora^[36] e colleghi e Whal^[24] et al, i quali sostengono che l'aggiunta di elettrostimolazione durante l'attività su cicloergometro aggiunga una componente "eccentrica" alla contrazione.

Altra ipotesi per le differenti risposte infiammatorie è l'induzione di lesione muscolare, la quale indurrebbe una risposta infiammatoria aggiuntiva volta alla stimolazione della fase di infiammazione, che si aggiunge a quella sistemica^[23]. Secondo alcuni studi è proprio l'esercizio vigoroso a portare al rilascio di IL-6, che viene riscontrato specialmente dopo attività di tipo intenso come le maratone, e che sembra essere associato al rilascio di CK, indicatore della lesione muscolare^{[10], [31], [41]}. Anche la CRP sembra essere regolata in parte dal rilascio di IL-6^[7] ma negli studi presi in esame vengono trovati, ancora una volta, risultati discordanti: Ispirlidis^[22] e colleghi registrano degli aumenti in seguito ad una partita di calcio mentre Mendham^[7] et al. non trovano differenze dopo delle sessioni di brevi partite di rugby. In aggiunta, vengono trovati aumenti dopo l'attività su treadmill ad intensità fra 60-75% Vo2max in due studi^{[21], [31]} ma non in un terzo che utilizza la stessa intensità di esercizio^[5]. Inoltre, vi sono più articoli che non riscontrano differenze significative fra gruppi che svolgono esercizio a diverse intensità e di diverso tipo^{[3]-[5], [7], [31], [33], [35]}.

Altra considerazione interessante e che potrebbe forse rispecchiare eventuali discrepanze fra gli studi presi in esame è il livello di allenamento dei soggetti inclusi. Tartibian e colleghi^[31], per esempio, ipotizzano che la risposta di CK riscontrata nel loro studio sia dovuta allo scarso livello di allenamento della popolazione studiata, in cui anche l'esercizio aerobico moderato e intenso inducono lesioni muscolari, dando una risposta infiammatoria simile a quella riscontrata negli atleti dopo intenso esercizio eccentrico.

Secondo un altro studio, invece, l'esercizio aerobico svolto ad intensità moderata ha un effetto anti-infiammatorio sui soggetti che svolgono esercizio regolarmente, vista la riduzione di cellule di adesione circolanti e di IL- β ^[5] in una coorte di soggetti allenati.

Negli studi di Moyna, però, non viene riscontrata nessuna differenza all'analisi svolta raggruppando e comparando i soggetti allenati e sedentari^[17].

Un altro esempio sulle differenze notate fra diversi livelli di intensità di esercizio e di allenamento dei partecipanti è offerto da due studi che suggeriscono una stessa implicazione

pratica ma per motivazioni differenti. Nello studio di Siasos^[26] e colleghi infatti si pensa che l'esercizio aerobico continuo dia una migliore funzionalità dei vasi ma anche una maggiore risposta infiammatoria poiché aumenta significativamente i livelli di IL-17, risultato che non è ottenuto invece con l'esercizio intervallare ad alta intensità. Gli autori quindi suggeriscono un utilizzo dell'esercizio aerobico continuo da parte di soggetti allenati, i quali probabilmente sarebbero maggiormente in grado di fronteggiare la risposta infiammatoria ottenuta; mentre l'esercizio intervallare potrebbe essere più adeguato a dei soggetti non allenati. Secondo Ghafourian e colleghi^[5] invece l'esercizio aerobico continuo andrebbe utilizzato da soggetti allenati poiché nella loro popolazione è la modalità di esercizio che provoca una maggiore risposta anti-infiammatoria.

Invece, nello studio di Jamurtas e colleghi^[30] sembra che vi sia un'aumentato stress ossidativo a seguito dell'esercizio intervallare rispetto a quello continuo, che promuoverebbe quindi la risposta infiammatoria contrastando i risultati di Siasos et al.^[26] In questo caso gli autori suggeriscono che si debba fare attenzione quindi a somministrare questo tipo di esercizio per scopi terapeutici o sanitari, in cui l'innalzamento dell'infiammazione sistemica possa essere un rischio.

Interessante e più facilmente utilizzabile nella pratica è l'osservazione di Wang e colleghi^[28] in cui lo stress ossidativo è attenuato quando l'esercizio ad alta intensità è preceduto da una sessione di warm up, composta da esercizio aerobico a bassa intensità. Va sottolineato però che in questo caso sia l'esercizio ad alta che a bassa intensità erano di tipo continuo e non intervallare, quindi l'effetto del warm-up andrebbe confermato tramite ulteriori studi.

Queste considerazioni sottolineano la necessità di chiarire maggiormente quali siano i parametri dell'esercizio o le caratteristiche dei soggetti che lo svolgono, che maggiormente influenzano la risposta immunitaria. Potrebbe essere utile un confronto fra articoli che utilizzano dei protocolli più simili, in cui venga cambiata una sola variabile fra intensità, durata, frequenza e tipo di esercizio, per identificare quale di esse ha effettivamente un effetto sulla risposta infiammatoria. Sebbene vi siano studi in cui viene variata solo l'intensità a cui è svolto il task, ve ne sono altri che mettono a confronto sessioni di esercizio di durata, intensità e tipologia differenti, rendendo difficile poi identificare quale di questi sia la causa del risultato ottenuto. Sebbene questa modalità possa rendere gli studi più difficilmente applicabili nella vita

quotidiana, forse permetterebbe di comprendere meglio la relazione fra i parametri dell'esercizio e la risposta immunitaria, che potrebbero poi rendere più chiari i risultati ottenuti in seguito ad allenamenti più simili a quelli sportivi, o ad allenamenti normalmente svolti.

Rispetto alla sedentarietà dei partecipanti, va considerato che in questa revisione non sono stati inclusi studi che dividessero i partecipanti in base al livello di allenamento, in quanto spesso in questi studi non vi era randomizzazione. In ogni caso, prendere in esame soggetti con diversi tipi di allenamento potrebbe essere una modalità interessante per comprendere meglio come questo fattore influenzi la risposta immunitaria. Altra modalità interessante è quella utilizzata da Moyna e colleghi^{[16]–[18]}, in cui nella popolazione vengono presi sia soggetti sedentari che attivi in ugual numero e vengono divisi in maniera casuale nei gruppi di intervento, solo durante l'analisi dei dati vengono poi riuniti i risultati ottenuti da soggetti sedentari ed attivi, per avere un'idea delle potenziali differenze.

Sarebbe anche interessante che gli studi avessero un focus particolare sulle stesse citochine per permettere un confronto più adeguato, in quanto risulta difficile proporre implicazioni pratiche o trarre conclusioni significative per la clinica osservando l'effetto su un solo tipo di citochina. Questo rappresenta anche uno dei motivi principali di discordanza fra gli articoli.

Vi sono poi due studi che offrono degli spunti di riflessione: il primo è il lavoro presentato da Hoffman – Goetz^[15], nel quale viene valutata la ripetuta esposizione all'esercizio acuto, e viene riscontrata, con il passare dei giorni, una attenuazione dell'effetto dell'esercizio sulla popolazione leucocitaria, e anche della risposta delle cellule legate ad NK. Questo suggerisce che la ripetizione dell'esercizio nel lungo termine dia delle diverse risposte in termini di marker immunitari pertanto non si possono generalizzare le osservazioni svolte in seguito alla sola sessione acuta di esercizio. Questo risulta particolarmente importante per quanto riguarda le possibili implicazioni pratiche in quanto bisogna considerare poi cosa viene ottenuto con la ripetuta esposizione all'esercizio.

Altro risultato interessante è esposto nello studio di McFarlin e colleghi^[27], in cui viene svolto lo stesso esercizio in diversi momenti della giornata e infine due volte nella stessa giornata: una somministrazione aggiuntiva di esercizio provoca un maggiore aumento di neutrofili e di attività di NK. Da notare anche la differenza rispetto alla somministrazione di esercizio nello stesso giorno, quindi con frequenza maggiore, dia un effetto quasi di sommazione della risposta

infiammatoria, mentre la ripetizione costante dello stesso esercizio alla stessa intensità in maniera ripetuta nel tempo ne dà una riduzione.

Tutti questi risultati quindi vanno verificati e chiarificati con ulteriori studi, in quanto due soli studi sono insufficienti per trarre conclusioni.

Per quanto riguarda le IgA rilevate soprattutto nella saliva, gli studi esaminati non riportano variazioni significative fra gruppi, ad indicare che probabilmente non vi sono particolari oscillazioni di questo parametro indotte dall'esercizio. Secondo una recente revisione infatti, le immunoglobuline salivari non costituiscono un buon indicatore della risposta infiammatoria in quanto non sembrano essere collegate alle infezioni del tratto respiratorio e spesso vengono considerate senza valutare variazioni del flusso di saliva o senza considerare il livello di igiene del cavo orale ^[6].

Altro punto interessante è offerto da Rutherford Markwick e colleghi^[20], che sostengono che la discrepanza trovata fra uomini e donne durante l'esercizio in termini di tasso di secrezione di sIgA e di alfa amilasi durante l'esercizio possa essere dovuta all'attivazione sia del sistema simpato-adreno-midollare che del sistema ipotalamo-ipofisi-surrene durante l'esercizio. Gli autori sostengono che vi sia un disequilibrio fra i due assi nelle donne, forse per una differente influenza degli ormoni coinvolti nel ciclo mestruale. Questo potrebbe far pensare che le immunoglobuline salivari siano maggiormente regolate dall'attivazione del sistema nervoso autonomo piuttosto che in maniera diretta dall'esercizio.

Inoltre, Ring e colleghi^[38] individuano un aumento delle sIgA solo in seguito ad una attività mentalmente stressante, ovvero lo svolgimento del calcolo matematico, e non nelle attività che comprendono l'esercizio fisico. Sebbene lo studio presenti dei dati per un numero ridotto di partecipanti, e i risultati vadano quindi considerati meno forti rispetto ad altri studi, le considerazioni portate avanti stimolano un'interessante riflessione: potrebbe non essere realmente un esercizio fisico di tipo intenso a determinare un calo dell'efficienza immunitaria bensì l'intenso stress psicologico ai quali gli atleti o i soggetti sono sottoposti. Infatti, lo studio delle sIgA è stato particolarmente utilizzato per indagare l'ipotesi della "open window", in particolar modo negli atleti ^[6]. Sebbene l'esercizio fosse svolto simulando la competizione, per mimare appunto le condizioni di stress psicologico della gara, il mancato effetto sulle sIgA potrebbe essere attribuibile alla bassa intensità dell'esercizio submassimale implementato.

Alternativamente, la mancanza di un rivale reale, fisicamente presente, potrebbe aver ridotto la veridicità della simulazione per il partecipante.

Anche Nozaki e colleghi[39] tentano di individuare le possibili differenze fra un gruppo sottoposto ad esercizio fisico che inducesse fatica ed attività mentali affaticanti, ma prende in esame pochi parametri del sistema immunitario, rendendo difficile la possibile interpretazione sull'infiammazione. Sebbene vengano riscontrati aumenti di globuli bianchi e neutrofili, i risultati fanno riferimento soltanto al gruppo di controllo sottoposto ad attività rilassanti.

Purtroppo i limiti di questi due studi ed essendo gli unici due a prendere in esame altri interventi volti ad indurre fatica mentale, non è possibile trarre conclusioni rispetto all'influenza dello stress psicologico sui marker infiammatori, durante o rispetto all'esercizio. Questo argomento, però, potrebbe essere approfondito per offrire una migliore comprensione dei meccanismi che regolano la risposta immunitaria, soprattutto considerando i casi di aumento nei gruppi di controllo^{[15], [19]}.

Rispetto all'ipotesi di "open window", invece, va puntualizzato che non è solo supportata dalla riduzione di sIgA ma anche l'abbassamento transitorio di linfociti e cellule NK durante il recupero dall'esercizio^[6]. Innanzitutto, questi dati sono solo parzialmente confermati dagli studi presi in considerazione in quanto vi sono studi che riscontrano un aumento di cellule T anziché la loro riduzione^{[15], [34]} ed altri che presentano un innalzamento di NK fino a 12 ore dall'esercizio.

E' importante, invece, valutare quale sia il motivo per cui l'abbassamento del conteggio di tali cellule sia considerato un fattore negativo. Infatti, moltissimi studi sottolineano il ruolo dell'aumento della gittata cardiaca, durante l'esercizio, nel determinare le variazioni di concentrazioni cellulari. Sarà quindi una risposta fisiologica quella di aumento e conseguente riduzione di conteggi cellulari, considerando una maggiore mobilitazione di sangue nella circolazione per permettere il raggiungimento di ossigeno ai muscoli. Inoltre, va considerato che tramite questa mobilitazione, le cellule del sistema immunitario possono individuare e contrastare eventuali agenti patogeni senza mantenere un elevato stato infiammatorio sistemico per lungo tempo, e quindi il risultato finale sia in realtà un miglioramento dell'efficienza del sistema immunitario soprattutto nella circolazione periferica^{[6], [11]}.

Forse un'altra considerazione importante, prima di poter suggerire delle implicazioni pratiche dell'esercizio per ottenere degli effetti sul sistema immunitario, sarebbe proprio chiarire quali effetti potrebbero essere più o meno "vantaggiosi" o efficaci per quali condizioni patologiche. Sembra esserci infatti ancora incertezza su cosa vada considerato benefico o meno quando si tratta di aumento o diminuzione di parametri infiammatori circolanti^[11]. Probabilmente ogni variazione può avere la sua efficacia quando associata ad una specifica condizione, in presenza di patologia o fattori di rischio. Indirizzare bene la ricerca su quali parametri diano oscillazioni e su quali cellule in particolare potrebbe essere utile per individuare quindi dei cambiamenti ad hoc da implementare in specifiche categorie di soggetti.

Un esempio pratico di uno degli effetti dell'esercizio in una condizione di patologia è accennato nella revisione di Campbell e colleghi^[6], in cui proprio l'aumentata quantità di cellule Natural Killer nei tessuti affetti da tumore in seguito ad esercizio fisico svolto da roditori, permette un aumento dell'immunosorveglianza e una migliore efficienza del sistema immunitario nel contrastare le cellule tumorali. Sarebbe quindi utile sapere in che modalità l'esercizio potrebbe essere somministrato ai pazienti con questa patologia, soprattutto considerando che, durante la cura farmacologica, i pazienti oncologici sono debilitati e vanno facilmente incontro a fatica. Anche in questo caso va considerata però la possibile discrepanza fra una sessione di esercizio acuto e l'utilizzo di esercizio nel lungo termine. Infine, questa considerazione sottolinea la necessità di concentrarsi maggiormente sullo sviluppo di studi che permettano maggiori spunti pratici.

Limiti e punti di forza della revisione

I limiti di questa revisione sono legati principalmente alle criticità presentate dagli studi.

Sebbene nella revisione siano state confrontate le risposte a dei marker infiammatori ben precisi, in più studi venivano indagate altre misure di outcome fra cui vari tipi diversi di citochine, differenti in ogni studio e sulle quali quindi non è stato possibile trarre conclusioni chiare.

Inoltre, gli studi paragonano tipi di esercizio in cui le differenze in termini di tipologia, intensità di esercizio, durata, numero di sessioni, numero e durata di pause dall'esercizio, e le modalità di misurazione di questi parametri sono tali da rendere complicata l'interpretazione dei risultati finali, in quanto non vi è più chiarezza rispetto a quale aspetto influenzi maggiormente la risposta immunitaria. Questo potrebbe forse essere migliorato tramite la scelta di criteri di inclusione ed esclusione più rigidi.

Altra criticità è offerta dalla mancanza di informazioni rispetto alla modalità di randomizzazione utilizzata dagli studi, che non permette di comprendere il livello di efficacia dell'intervento o interventi.

Inoltre, sebbene la maggior parte degli studi prenda in esame soggetti di età giovane, le popolazioni scelte differivano in termini di allenamento e spesso avevano bassa numerosità.

La scelta di includere anche studi con gruppi di intervento differente dall'esercizio ha permesso invece di confrontare anche l'effetto di stress differenti sul sistema immunitario, ed ha offerto degli spunti di riflessione importanti soprattutto rispetto alle future possibilità di studio.

Infine molti studi ricercavano la motivazione sottostante i cambiamenti dei parametri del sistema immunitario piuttosto che proporre delle possibili applicazioni di esercizi di diverso tipo, durata o intensità nella clinica.

La revisione presenta come punti di forza una panoramica su un buon numero di RCT, che sono stati selezionati in maniera sistematica ed analizzati utilizzando uno strumento rigoroso quale il "The Cochrane Tool for assessing risk of bias". Infine, offre alcune riflessioni su quali sono gli aspetti degli studi da approfondire e per quali motivi.

CONCLUSIONE

Dai 32 studi analizzati dalla revisione emerge che in seguito ad una sessione di esercizio aerobico acuto si hanno degli effetti di mobilitazione dei parametri del sistema immunitario: vi è un aumento di leucociti e le loro sottopopolazioni durante ed appena dopo l'esercizio, aumento di citochine in particolar modo di IL-6 e CK ed aumento di cellule NK e loro attività. Nel periodo di recupero sembra esserci anche una diminuzione dei linfociti. Dagli studi presi in considerazione non emergono particolari effetti sulle IgA, dato che contrasta l'ipotesi che in seguito ad esercizio vi sia un periodo di abbassamento dei marker infiammatori e conseguente aumento del rischio di contrarre infezioni. Oltre a questo aspetto va considerato che la mobilitazione delle cellule del sistema immunitario sono spesso conseguenze delle variazioni nella gittata cardiaca, e che il loro passaggio nella circolazione potrebbe offrire un miglioramento dell'immunosorveglianza e dell'efficienza del sistema immunitario nell'espletare la sua funzione nella circolazione periferica, anziché essere visto come un fattore negativo e predisponente all'infezione batterica o virale.

Malgrado la grande quantità di studi svolti a riguardo, l'eterogeneità degli studi non permette di identificare con chiarezza come i parametri dell'esercizio quali la durata, l'intensità, il tipo di contrazione principalmente utilizzato o la frequenza di somministrazione possano influenzare o alterare la risposta immunitaria.

Oltre ai possibili effetti di diversi tipi di esercizio sul sistema immunitario potrebbe essere interessante osservare l'effetto di altri stressor mentali o psicologici sui parametri infiammatori, per comprendere come questi influenzino, eventualmente anche durante l'esercizio, la risposta immunitaria.

Sebbene l'effetto benefico dell'esercizio sul sistema immunitario sia stato appurato, sono pochi gli studi che propongono degli spunti o delle indicazioni su come diversi tipi di esercizio potrebbero essere implementati in clinica e con quali effetti.

Sarebbe utile che gli studi futuri potessero individuare quali variabili dell'esercizio aerobico influenzassero quali parametri e come eventualmente questi potrebbero essere utilizzati nella clinica.

La revisione ha permesso di ottenere una panoramica sull'effetto dell'esercizio sul sistema immunitario in una popolazione adulta, con età compresa fra 18 e 65 anni, composta da soggetti sani. Offre l'approfondimento di una buona quantità di RCT di qualità metodologica moderata, ed analizzati utilizzando uno strumento standardizzato.

BIBLIOGRAFIA

- [1] M. Day and R. Schultz, "An Overview of the Immune System," *Vet. Immunol.*, vol. 357, pp. 9–18, 2013.
- [2] R. Küppers, "Overview of the immune system," *Lymphoid Neoplasms 3ed*, vol. 133, pp. 143–155, 2010.
- [3] F. S. Lira *et al.*, "Short-term high- and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise," *Front. Physiol.*, vol. 8, no. OCT, pp. 1–8, 2017.
- [4] S. M. Seifi-Skishahr F and N.-R. B., "Influence of aerobic exercise at high and moderate intensities on lipid peroxidation in untrained men," *J. Sports Med. Phys. Fitness*, vol. 48, no. 4, pp. 515–521, 2008.
- [5] M. Ghafourian, D. Ashtary-Larky, R. Chinipardaz, N. Eskandary, and M. Mehavaran, "Inflammatory Biomarkers' Response to Two Different Intensities of a Single Bout Exercise Among Soccer Players," *Iran. Red Crescent Med. J.*, vol. In Press, no. In Press, pp. 1–7, 2015.
- [6] J. P. Campbell and J. E. Turner, "Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: Redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan," *Front. Immunol.*, vol. 9, no. APR, pp. 1–21, 2018.
- [7] A. E. Mendham, A. J. Coutts, and R. Duffield, "The acute effects of aerobic exercise and modified rugby on inflammation and glucose homeostasis within Indigenous Australians," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 112, no. 11, pp. 3787–3795, 2012.
- [8] G. M., "Effects of Exercise on Immune Function in Elderly Persons," *Japanese J. Phys. Fit. Sport. Med.*, vol. 52, no. Supplement, pp. 65–71, 2016.
- [9] N.-R. B. Seifi-skishahr F., Siahkouhian, "Influence of aerobic exercise at high and moderate intensities on lipid perox ...," *Sport. Med.*, no. December, 2008.
- [10] B. K. Pedersen and L. Hoffman-Goetz, "Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation.," *Physiol. Rev.*, vol. 80, no. 3, pp. 1055–81, 2000.
- [11] D. G. ROWBOTTOM and K. J. GREEN, "Acute exercise effects on the immune system," *Med. Sci. Sport. Exerc.*, vol. 32, no. Supplement, pp. S396–S405, 2003.
- [12] K. F. Schulz and D. A. Grimes, "Sample size slippages in randomised trials: Exclusions and the lost and wayward," *Lancet*, vol. 359, no. 9308, pp. 781–785, 2002.

- [13] S. G. Rhind, P. N. Shek, S. Shinkai, and R. J. Shephard, "Effects of moderate endurance exercise and training on in vitro and IL-2 receptor expression," *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 74, pp. 348–360, 1996.
- [14] I. K. M. Brenner, V. M. Natale, P. Vasiliou, A. I. Moldoveanu, P. N. Shek, and R. J. Shephard, "Impact of three different types of exercise on components of the inflammatory response," *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, vol. 80, no. 5, pp. 452–460, 1999.
- [15] L. Hoffman-Goetz, J. R. Simpson, N. Cipp, Y. Arumugam, and M. E. Houston, "Lymphocyte subset responses to repeated submaximal exercise in men," *J. Appl. Physiol.*, vol. 68, no. 3, pp. 1069–1074, 2017.
- [16] N. M. Moyna *et al.*, "Lymphocyte function and cytokine production during incremental exercise in active and sedentary males and females," *Int. J. Sports Med.*, vol. 17, no. 8, pp. 585–591, 1996.
- [17] N. M. Moyna, "The effects of incremental submaximal exercise on circulating leukocytes in physically active and sedentary males and females," *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, vol. 74, no. 3, pp. 211–218, 1996.
- [18] N. M. Moyna, "Exercise-induced alterations in natural killer cell number and function," *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, vol. 74, no. 3, pp. 227–233, 1996.
- [19] D. C. Nieman *et al.*, "The effects of acute moderate exercise on leukocyte and lymphocyte subpopulations.," *Medicine and science in sports and exercise*, vol. 23, no. 5, pp. 578–85, 1991.
- [20] K. Rutherford-Markwick, C. Starck, D. K. Dulson, and A. Ali, "Salivary diagnostic markers in males and females during rest and exercise," *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–8, 2017.
- [21] P. Peeling *et al.*, "Effects of exercise on hepcidin response and iron metabolism during recovery.," *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, vol. 19, no. 6, pp. 583–97, 2009.
- [22] I. I. *et al.*, "Time-course of changes in inflammatory and performance responses following a soccer game," *Clin. J. Sport Med.*, vol. 18, no. 5, pp. 423–431, 2008.
- [23] M. Van De Vyver and K. H. Myburgh, "Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: Interpretation and possible confounding factors in human studies," *J. Muscle Res. Cell Motil.*, vol. 33, no. 3–4, pp. 177–185, 2012.
- [24] P. Wahl, M. Hein, S. Achtzehn, W. Bloch, and J. Mester, "Acute effects of superimposed electromyostimulation during cycling on myokines and markers of muscle damage," *Musculoskelet. Neuronal Interact.*, vol. 15, no. 1, pp. 53–59, 2015.

- [25] A. B. Strasner, J. M. Davis, A. Ghaffar, E. Mayer, and R. Pate, "Effects of High- Versus Moderate-Intensity Exercise on Natural Killer Cell Activity in Women," *Med. Sci. Sport. Exerc.*, vol. 27, no. Supplement, p. S67, 1997.
- [26] G. Siasos *et al.*, "The Acute Impact of Different Types of Aerobic Exercise on Arterial Wave Reflections and Inflammation," *Cardiol.*, vol. 135, no. 2, pp. 81–86, 2016.
- [27] B. K. McFarlin, J. B. Mitchell, M. A. McFarlin, and G. M. Steinhoff, "Repeated endurance exercise affects leukocyte number but not NK cell activity," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 35, no. 7, pp. 1130–1138, 2003.
- [28] Y. C. Wang J., Yen H., "Role of human brain microvascular endothelial cells during central nervous system infection," pp. 341–346, 2005.
- [29] H. C. Slusher A.L., Whitehurst M., Maharaj A., Dodge K.M., Fico B.G., Mock T.J., "Plasma Pentraxin 3 and Glucose Kinetics to Acute High-Intensity Interval Exercise versus Continuous Moderate - Intensity Exercise in Healthy Men," no. 804, pp. 1–22, 2018.
- [30] A. Z. Jamurtas *et al.*, "The effects of acute low-volume HIIT and aerobic exercise on leukocyte count and redox status," *J. Sport. Sci. Med.*, vol. 17, no. 3, pp. 501–508, 2018.
- [31] A. A. Tartibian B., Azadpoor N., "Effects of two different type of treadmill running on human blood leukocyte p ...," *Sport. Med.*, 2009.
- [32] H. Inoue, M. Sakai, Y. Kaida, and K. Kaibara, "Blood lactoferrin release induced by running exercise in normal volunteers: Antibacterial activity," *Clin. Chim. Acta*, vol. 341, no. 1–2, pp. 165–172, 2004.
- [33] D. C. Nieman, D. A. Henson, M. D. Austin, and V. A. Brown, "Immune response to a 30-minute walk," *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 37, no. 1, pp. 57–62, 2005.
- [34] A. I. Moldoveanu, I. K. Brenner, P. Shek, V. M. Natale, R. J. Shephard, and P. Vasiliou, "Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise," *Sao Paulo Med. J.*, vol. 121, no. 1, pp. 09–14, 2005.
- [35] N. Harris, A. Kilding, S. Sethi, F. Merien, and J. Gottschall, "A comparison of the acute physiological responses to BODYPUMP™ versus iso-caloric and iso-time steady state cycling," *J. Sci. Med. Sport*, vol. 21, no. 10, pp. 1085–1089, 2018.
- [36] I. Pokora, K. Kempa, S. J. Chrapusta, and J. Langfort, "Effects of downhill and uphill exercises of equivalent submaximal intensities on selected blood cytokine levels and blood creatine kinase activity," *Biol. Sport*, vol. 31, no. 3, pp. 173–178, 2014.
- [37] B. N. X., Pizza Francis, Mitchell B., Davis B. H., Starling D.R, Robert W. H., "Exercise - induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subjects."

- [38] C. Ring, D. Carroll, J. Hoving, J. Ormerod, L. K. Harrison, and M. Drayson, "Effects of competition, exercise, and mental stress on secretory immunity," *J. Sports Sci.*, vol. 23, no. 5, pp. 501–508, 2005.
- [39] S. Nozaki *et al.*, "Mental and physical fatigue-related biochemical alterations," *Nutrition*, vol. 25, no. 1, pp. 51–57, 2009.
- [40] N. C. Bishop, H. Hayashida, M. Clark, C. Coombs, S. Miller, and D. J. Stensel, "Effect of acute and regular exercise on growth hormone secretagogue receptor-1a expression in human lymphocytes, T cell subpopulation and monocytes," *Brain. Behav. Immun.*, vol. 39, pp. 172–179, 2014.
- [41] G. M. West A. M., Cooke M. C., LaBounty P.M., Byars A.G., "Effects of G-Trainer, Cycle Ergometry and Stretching on Physiological and Psychological recovery from Endurance exercise," vol. 28, no. 12, pp. 3453–3461, 2014.

APPENDICI

Appendice 1: Articoli esclusi e relativa motivazione

AUTORE	MOTIVO DELL'ESCLUSIONE
Crist89	Popolazione anziana
Mendham2015	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Huang2015	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Mendham2015	Popolazione non sana (obesità)
Sbardelotto2017	Popolazione anziana
Kop2008	Non conforme con l'obiettivo della revisione
Kohut2005	Popolazione anziana
Kohut2006	Popolazione anziana
Windsor2018	Popolazione anziana
Sloan2013	Popolazione anziana
Campbell2008	Popolazione anziana
Ko2014	Popolazione anziana
Tartibian2011	Popolazione anziana
Hall-Lopez2015	Popolazione anziana
vanGemert2016	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Teixeira2013	Popolazione non sana
Mason2010	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Moller2013	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Pyne96	Disegno di studio non conforme alla revisione
Tartibian2015	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Azarbayjani2014	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
West2014	Disegno di studio non conforme alla revisione
Momesso Dos Santos2015	Disegno di studio non conforme alla revisione
Robinson2017	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Johnson2016	Obiettivo non conforme alla revisione
Abdollahpour2017	Popolazione anziana
Severs96	Obiettivo indagato non conforme alla revisione
Brenner96	Obiettivo indagato non conforme alla revisione
Gleeson95	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Host95	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Hack94	Disegno di studio non conforme alla revisione
Nieman93	Popolazione anziana
MacNeil91	Disegno di studio non conforme alla revisione
Jilma97	Disegno di studio non conforme alla revisione
Kargotich97	Disegno di studio non conforme alla revisione
Scheett2002	Popolazione di bambini
Wolach2000	Disegno di studio non conforme alla revisione
Fahlman2000	Popolazione anziana
Chin2000	Popolazione anziana
Fielding2000	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Rosenbaum2007	Popolazione di bambini

Frydelund-Larsen2007	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Bouillon2006	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Simpson2006	Disegno di studio non conforme alla revisione
Fehrenbach2005	Disegno di studio non conforme alla revisione
Makras2005	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Malm2004	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Hofer2008	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Puglisi2008	Popolazione anziana
Huffman2008	Soggetti con patologia
Harris2008	Popolazione anziana
Rokling-Andersen2007	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Kelly2007	Popolazione di bambini
Starkweather2007	Popolazione anziana
Poole2011	Non pertinente all'obiettivo della revisione
Park2011	Disegno di studio non conforme alla revisione
Marques2011	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Ives2011	Disegno di studio non conforme alla revisione
Mendham2011	Popolazione non sana
Sjogren2010	Non conforme obiettivo revisione
Beavers2010	Popolazione anziana
Chatzinikolaou2010	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Walther2009	Popolazione di bambini
Dovio2010	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Wanderley2013	Popolazione anziana
Lee2012	Soggetti con patologia
Barrett2012	Popolazione anziana
Strohacker2012	Obiettivo non conforme alla revisione
Stoutenberg2012	Disegno di studio non conforme alla revisione
Pil-Byung2011	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Friedenreich2012	Popolazione anziana
Irwin2012	Popolazione anziana
Libardi2011	Duplicato
Peake2014	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Lee2015	Popolazione anziana
Wang2014	Popolazione anziana
Olesen2014	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Auerbach2013	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Junglee2013	Misure di outcome non relative al sistema immunitario
Donmez2014	Disegno di studio non conforme alla revisione
Conroy2016	Popolazione anziana
Emerson2016	Obiettivo indagato non conforme alla revisione
Lundberg2016	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Teeman2016	Obiettivo indagato non conforme alla revisione
Logan2016	Popolazione di bambini
Nishida2015	Popolazione anziana
Kurti2015	Obiettivo indagato non conforme alla revisione

Mejas-Pena2016	Popolazione anziana
Tuttle2015	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Hoekstra2017	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Kurti2017	Obiettivo non conforme alla revisione
Weiss2017	L'esercizio aerobico non è la variabile principale
Woods99	Popolazione anziana
Takahashi2013	Disegno di studio non conforme alla revisione

APPENDICE 2: Strumento per la valutazione del rischio di bias secondo “The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention – Assessing risk of bias in included studies”

Author	Pokora 2014	
Bias	Author’s judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	“subjects were randomized between study groups” Non specificato come viene svolta la randomizzazione
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, riportati o in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Siasos 2016	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"participants were randomized to start with either hIE or CAE session" Non viene riportato come viene svolta la randomizzazione
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"All subjects were informed about the aims of the study and gave their written informed consent." Non viene specificato nell'articolo ma secondo gli autori è improbabile che i soggetti possano capire il loro gruppo di appartenenza. Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Non ci sono dati mancanti.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Rutherford – Markwick 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"in a randomised cross-over design" Non specificato il metodo con cui viene realizzata la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"written informed consent" Non specificata la cecità degli esaminatori mentre rimane poco chiaro rispetto a quali informazioni venga dato il consenso da parte dei soggetti esaminati. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Wahl 2015	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subjects participated in three experimental trials.. each separated by one week in a randomized order" Non specificato il metodo con cui viene realizzata la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"volunteered and gave written informed consent" Non specificata la cecità degli esaminatori mentre rimane poco chiaro rispetto a quali informazioni venga dato il consenso da parte dei soggetti esaminati. Secondo gli autori della revisione non costituisce una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Bishop 2013	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"participants completed EX and REST in a randomised order at least 7 days apart" Non specificato il metodo con cui viene realizzata la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"all participants were informed of the rationale for the study and, where applicable, the nature of the exercise tests to be performed before providing written informed consent" Non specificata la cecità degli esaminatori mentre rimane poco chiaro rispetto a quali informazioni venga dato il consenso da parte dei soggetti esaminati. Secondo gli autori della revisione non costituisce una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	High risk	"Data are presented for 8 participants; due to a problem with the p-hydroxymercuribenzoic acid preservative in the samples from 1 participant" Sono assenti i dati riguardanti la concentrazione di grelina acilata per una persona, mentre vengono riportati quelli degli altri 8 partecipanti. Gli autori hanno specificato per quale motivo non sono presenti i dati e i dati mancanti non superano il 20% però questa misura di outcome era la principale indagata dallo studio, pertanto si attribuisce un alto rischio di bias.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low	Lo studio non sembra presentare altre potenziali forme di bias.

Author	Nozaki 2009	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"...were enrolled in a double-blind, randomized, placebo-controlled, three cross-over trial" Non specificato il metodo con cui viene realizzata la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"informed consent" Non chiaro quante informazioni siano state date ai soggetti. Sembra che anche gli esaminatori non fossero in cieco. Secondo gli autori, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Strasner 1997	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"Test order was randomized and counterbalanced" Non specificato il metodo con cui viene realizzata la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo.
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"All subjects underwent a preliminary screening consisting of informed consent.." Non chiaro quante informazioni siano state date ai soggetti. Sembra che anche gli esaminatori non fossero in cieco. Secondo gli autori, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	High risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo. Non vengono riportati alcuni valori per le concentrazioni di epinefrina e norepinefrina, gli autori riportano il motivo di tale mancanza : "Due to technical difficulties with the HPLC equipment some samples were lost and therefore the catecholamine data are presented for only 5 subjects". Il rischio di bias è alto perché i dati non analizzati sono superiori al 20%.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Sono riportati tutti i dati analizzati nei risultati e tramite grafici.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Lira 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"volunteers were randomly divided into two groups" Non chiara la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"Written informed consent was obtained from all subjects after they had been informed about the purpose and risks of the study" Non chiaro quante informazioni siano state date ai soggetti. Sembra che anche gli esaminatori non fossero in cieco. Secondo gli autori, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Ghafourian 2016	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"students were then divided randomly to two groups" Non specificato come viene svolta la randomizzazione
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Non sembrano essere in cieco né i partecipanti e nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Brenner 1999	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"Subjects were then assigned to one of four different experimental conditions, according to a randomized-block design"
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione.
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	"Written informed consent to participate was obtained " Non chiaro quante informazioni siano state date ai soggetti. Sembra che anche gli esaminatori non fossero in cieco. Secondo gli autori, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Harris 2018	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"The third and fourth session were randomly ordered" Non specificata la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Sembra che anche sia gli esaminatori che i partecipanti non fossero in cieco. Secondo gli autori della revisione, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Pizza 95	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"using a random cross-over design" Non specificata la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Sembra che sia gli esaminatori che i partecipanti non fossero in cieco. Secondo gli autori della revisione, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Hoffman – Goetz 1990	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subject pairs were informed that the decision as to who would exercise and who would rest would be made randomly every day" Non specificata la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Sia gli esaminatori che i partecipanti non sono in cieco. Secondo gli autori della revisione, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Vengono riportati tutti i dati e il numero di partecipanti per cui sono ricavati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	McFarlin 2003	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subject performed four trial conditions... in a random, counter-balanced order" Non specificata la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non specificata la modalità di allocazione al gruppo
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Sia gli esaminatori che i partecipanti non sembrano essere in cieco. Secondo gli autori della revisione, però, questo non costituisce un rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Probabilmente gli esaminatori non sono in cieco ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Vengono riportati tutti i dati e il numero di partecipanti per cui sono ricavati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias.

Author	Natale 2003	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"volunteers were assigned to a sequence of four different experimental conditions using a randomized block design"
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	High risk	"The results for the lymphocyte subtypes 24 and 72 hours after exercise are not illustrated because none of the data differed from seated control values".
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Wang 2006	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"second, third and fourth protocols were randomized di a counterbalanced order" Non specificato come viene svolta la randomizzazione
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, riportati o in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Moyna 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subjects in each of the four groups were randomly assigned to either an experimental or control condition" Non specificato come viene svolta la randomizzazione, ma i quattro gruppi di provenienza sono divisi per livello di allenamento e genere.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, riportati o in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Moyna 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subjects in each of the four groups were randomly assigned to either an experimental or control condition" Non specificato come viene svolta la randomizzazione, ma i quattro gruppi di provenienza sono divisi per livello di allenamento e genere.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, riportati o in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Moyna 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"male and female subjects were randomly assigned to an experimental or control condition" Non specificato come viene svolta la randomizzazione, ma i quattro gruppi di provenienza sono divisi per livello di allenamento e genere.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, riportati o in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Nieman 1991	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	Non specificata la modalità di randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Vengono analizzati tutti i soggetti, dati completi.
Reporting bias: selective reporting	High risk	"Significant changes relative to baseline values were seen for nearly all the variables measured in our resting subjects (significance data not shown). Thus, acute alterations ascribed to exercise may be confounded by the process of laboratory measurement."
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Rhind 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"Previously sedentary males were randomly assigned to matched training or control" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, descritti nei risultati o rappresentati in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Slusher 2018	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"participation in a HIIE or CMIE protocol administered as a randomized, counterbalanced design" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Sebbene non siano riportati tutti i valori numerici in tabelle, i dati sono descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Jamurtas 2018	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"..participants performed in random order either a CET protocol or a HIIT protocol" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi, descritti nei risultati o rappresentati in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Mendham 2012	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"randomized cross-over design" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Unclear risk	Non viene specificato il numero di soggetti che portano a termine il protocollo e se tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Van de Vyver 2012	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"randomly subdivided into .." Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e i dati sono completi.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Peeling 2009	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"testing sessions were applied in a counterbalanced, randomized order" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	High risk	Tutti i soggetti completano il protocollo ma i dati di 3 partecipanti vengono esclusi, che sugli 11 partecipanti costituiscono più del 20%. "Blood analysis showed that 3 of the participants had serum ferritin levels characteristic of Stage 1 iron depletion (serum ferritin <35 µg/L) according to the criteria for stages of iron deficiency outlined by Peeling et al. (2007). As such, these 3 participants were excluded from the main analysis, and the results are relevant only to athletes with serum ferritin levels >35 µg/L (n = 8)"
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Ispirlidis 2008	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"Players were randomly assigned" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	I soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Nieman 2005	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"were randomly assigned" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Inoue 2004	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"subjects were randomly assigned" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Ring 2005	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"were randomly assigned to one of four groups" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	High risk	Viene raccolta sufficiente saliva per le analisi solo da 47 partecipanti su 62, pertanto le analisi statistiche vengono fatte solo su 47 partecipanti, quindi vengono esclusi più del 20% dei soggetti. "Full saliva data were only available for 47 participants; 13, 11, 11 and 12 individuals in the Mental Arithmetic, Exercise/Arithmetic, Competitive Exercise and Exercise groups provided sufficient saliva for the assay. Such missing data are reflected in the degrees of freedom"
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Tartibian 2009	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	"after receiving oral information, subjects were randomly assigned" Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati o rappresentati in grafico, pertanto gli autori non ritengono vi sia rischio di bias.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias

Author	Seiki – Skishahr 2008	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	“were randomly assigned” Non specificato come viene svolta la randomizzazione.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Non viene specificato come viene svolta la assegnazione
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	No cieco per i partecipanti e non sembrano essere in cieco nemmeno gli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire una fonte di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, ma gli autori non ritengono che questo possa costituire un motivo di bias
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Tutti i soggetti portano a termine il protocollo e tutti i dati vengono analizzati.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati descritti nei risultati e rappresentati in grafico o in tabella.
Other biases	Low risk	Lo studio non sembra presentare altre potenziali fonti di bias