



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 dell'esercizio aerobico a medio/lungo termine sul sistema immunitario**

Candidato:

Dott.ssa FT Chiara Potente

Relatore:

Dott. FT OMT Andrea Polli

## ABSTRACT

**Introduzione:** L'attività fisica regolare è una delle abitudini che consente di migliorare il proprio stato di salute indipendentemente da età, sesso, e livello di forma fisica. Essa determina numerosi benefici in termini di benessere psico-fisico e rappresenta una riconosciuta strategia di prevenzione e cura contro varie patologie, tra cui le malattie cardiovascolari, alcuni tipi di tumori e disordini muscolo-scheletrici. Probabilmente questi benefici sono legati alle modificazioni indotte nel sistema immunitario.

**Materiali e metodi:** Al fine di comprendere se ed in che modo l'esercizio aerobico a medio/lungo termine influisce sistema immunitario in soggetti sani adulti, è stata condotta una ricerca sistematica nei principali database online: MEDLINE, Cochrane CENTRAL e Web of Science. Sono stati inclusi RCT in lingua inglese e ciascuno di essi è stato sottoposto alla valutazione del rischio di bias attraverso il "Cochrane risk of bias assessment tool".

**Risultati:** La ricerca nei database ha prodotto 4311 risultati. Dopo la rimozione dei duplicati, i records sono stati sottoposti a due screening per valutarne l'eleggibilità, prima sulla base della lettura del titolo e dell'abstract ed in seguito attraverso l'analisi dei full-text. Sono stati inclusi 31 studi, per un totale di 1873 soggetti. Ad eccezione di un unico articolo, l'analisi del rischio di bias ha evidenziato criticità metodologiche in almeno uno dei sei domini indagati. I risultati sono stati classificati sulla base della tipologia di confronto (esercizio vs controlli inattivi, paragone tra diverse tipologie di esercizio aerobico, esercizio aerobico vs esercizio di rinforzo) e degli outcome considerati (funzionalità e quantità di cellule immunitarie e citochine).

**Conclusione:** L'esercizio cronico sembra essere in grado provocare variazioni nelle concentrazioni delle citochine e dei loro recettori e di alterare la funzionalità delle cellule immunitarie, indipendentemente dalle loro variazioni quantitative. Sono state indagate diverse tipologie di esercizio che sono state somministrate con tempistiche e modalità differenti ma non è stato possibile determinare la superiorità di un intervento o di una modalità sull'altra. Considerando i limiti metodologici degli studi inclusi e l'importanza socio-sanitaria del tema trattato si evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per confermare l'efficacia dell'esercizio sul sistema immunitario e determinare quali siano le caratteristiche dell'esercizio e degli exercisers necessari per ottenere outcome migliori.

# INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	4
Sistema Immunitario	4
Sistema immunitario ed attività fisica	6
MATERIALI E METODI	9
Criteri di eleggibilità	9
Fonti di ricerca	10
Tabella 1: Stringhe e strategie di ricerca utilizzate nei database online	11
Selezione degli studi	12
Estrazioni dei dati	12
Rischio di bias negli studi inclusi	13
RISULTATI	14
Caratteristiche degli studi inclusi	16
Rischio di bias	17
Effetti dell'invento	21
Esercizio Aerobico vs Controllo inattivo	21
Confronto tra esercizi aerobici con parametri diversi	22
Esercizio aerobico vs Esercizio anaerobico/rinforzo	24
DISCUSSIONE	39
Esercizio Aerobico vs Controllo inattivo	39
Confronto tra esercizi aerobici con parametri diversi	41
Esercizio aerobico vs Esercizio anaerobico/rinforzo	43
Osservazioni conclusive	44
CONCLUSIONI	46
APPENDICI	47
Appendice 1: Caratteristiche degli studi esclusi	47
Appendice 2: Valutazione risk of bias	50
BIBLIOGRAFIA	66

# INTRODUZIONE

## Sistema Immunitario

Il sistema immunitario utilizza una serie complessa di meccanismi protettivi per fronteggiare le numerose minacce che tentano di alterarne l'omeostasi (Chaplin, 2010).

Esistono due linee di difesa che svolgono funzioni distinte ma complementari, cooperando per garantire una risposta efficace: l'immunità innata è aspecifica ed agisce rapidamente mentre l'immunità acquisita si sviluppa lentamente dopo il primo contatto con uno specifico agente patogeno ma conserva una memoria che consente un'azione più rapida ed efficace in caso di esposizioni future (Medina, 2016).

Alcuni componenti dell'immunità innata sono inducibili, ossia vengono attivati dall'esposizione ai patogeni (mediatori e cellule effettrici); altri sono costitutivi ossia sono continuamente espressi, come le superfici epiteliali (pelle, tratti intestinali e genitali) che svolgono funzioni di barriera fisica e sono costantemente esposte alla flora microbica (Porcelli, 2017).

I principali attori delle risposte innate sono i neutrofilo ed i macrofagi che svolgono specifiche funzioni di difesa che si basano sull'assorbimento di agenti patogeni extracellulari, intracellulari (compresi cellule apoptotiche, detriti cellulari e sottoprodotti della normale fisiologia) e funghi (Medina, 2016).

La risposta dei neutrofilo prevede vari eventi quali l'adesione, la chemiotassi, la fagocitosi, lo scoppio ossidativo, la degranolazione e l'eliminazione del micro-organismo (Terra, 2012).

La strategia di riconoscimento del patogeno è meno specifica rispetto a quella dell'immunità adattativa poiché si basa sul rilevamento di PAMP e DAMP ossia profili molecolari associati rispettivamente ai patogeni o alle cellule danneggiate. I PAMP sono elementi altamente conservati ed ampiamente condivisi da grandi classi di microrganismi (batteri, virus e funghi) che si differenziano dalle cellule dell'ospite, come le componenti strutturali o i prodotti essenziali per la sopravvivenza dei microbi. (Porcelli, 2017).

I recettori capaci di identificare PAMP e DAMP vengono chiamati PRR (*pattern recognition receptor*) e sono espressi da cellule del sistema immunitario come neutrofilo, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti ma anche da cellule epiteliali ed endoteliali. Questo legame attiva la

cellula che elimina il patogeno ed eventualmente innesca o regola la risposta immunitaria adattativa attraverso la produzione di citochine (Porcelli, 2017).

La risposta adattativa coinvolge principalmente i linfociti T e B ed i loro prodotti, rispettivamente le citochine e gli anticorpi. I linfociti attraverso i loro recettori, TCR e BCR, legano in maniera specifica un antigene. L'attivazione provocata dal legame determina la proliferazione (espansione clonale) e la successiva differenziazione: le cellule effettrici elimineranno l'antigene mentre le cellule della memoria manifesteranno una risposta più efficace in caso di successivo incontro con l'antigene (Chaplin, 2010).

L'immunità umorale è mediata dai linfociti B che, una volta attivati, producono anticorpi che legano l'antigene e lo inattivano, impedendo che infetti le cellule, oppure ne facilitano il riconoscimento e la fagocitosi da parte delle cellule immunitarie.

L'immunità cellulare dipende dalle cellule T, morfologicamente distinte in base al tipo di TCR: i CD8+ (T citotossici) sono effettori in grado di attaccare direttamente le cellule tumorali o infette dai virus mentre i CD4+ (T helper) coordinano la risposta immunitaria, producendo citochine e stimolando i linfociti B a produrre anticorpi. Per l'attivazione e la differenziazione delle cellule T sono necessari 3 componenti: interazione del TCR con il peptide presentato dalle molecole di istocompatibilità (MHC), la segnalazione attraverso molecole co-stimolatorie, e partecipazione di citochine che avviano l'espansione clonale. Inoltre, il microambiente delle citochine che accompagna l'attivazione, definisce il tipo di risposta che verrà generata in seguito (Cano RLE, 2013).

I linfociti T sono in grado di riconoscere l'antigene solo se associato alle molecole MHC: le MHC di classe I si trovano sulla superficie di quasi tutte le cellule nucleate e fanno in modo che la cellule del corpo anomale siano riconosciute dai CD8+ mentre le MHC di classe II si trovano sulla superficie delle cellule APC (cellule dendritiche, macrofagi, linfociti B) e presentano antigeni che sono stati ingeriti dalla cellule ai CD4+ (John Wherry D, 2016).

Esistono diversi fenotipi di CD4+: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Treg, ciascuno dei quali è indotto da citochine differenti ed a sua volta esprime un proprio pattern di citochine.

Le citochine sono mediatori inducibili prodotti e secreti da una grande varietà di cellule, tra cui quelle immunitarie, in risposta a vari stimoli, tra cui il legame cellula immunitaria-antigene.

La funzione principale delle citochine consiste nel regolare la funzione immunitaria mediando meccanismi innati ed adattativi come l'induzione dell'infiammazione ed il coordinamento delle risposte linfocitarie. Tuttavia, i loro effetti ad ampio raggio sulla proliferazione cellulare, la differenziazione, la migrazione, la sopravvivenza e l'apoptosi permettono loro di svolgere un ruolo nel controllo omeostatico di vari tessuti, organi e sistemi (Peake, Gatta, Suzuki, & Nieman, 2015). La loro funzione, fondamentale nel coordinamento delle risposte immunitarie, può essere esercitata sulle cellule target in modo autocrino, paracrino ed endocrino. La stessa citochina può agire su cellule molto diverse tra loro e, nello stesso bersaglio, può determinare funzioni distinte (pleiotropismo). Inoltre lo stesso effetto può essere indotto da numerose citochine (ridondanza) (Lewis & Blutt, 2019).

Nel corso degli anni sono state proposte varie classificazioni in base alla fonte cellulare, alla funzione o alla struttura ma ancora oggi non esistono categorie univoche.

Le principali citochine anti-infiammatorie sono IL-10 e TGF- $\beta$  mentre tra le citochine pro-infiammatorie, possiamo menzionare IL-1, IL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  (Terra, 2012).

Ad oggi questa classificazione è alquanto semplicistica poiché esistono numerosi esempi di citochine, in primis IL-6, che possono avere funzioni pro o anti infiammatorie a seconda del contesto in cui intervengono.

## **Sistema immunitario ed attività fisica**

Essere fisicamente attivi è una delle abitudini più importanti che le persone di tutte le età possono intraprendere per migliorare la propria salute, indipendentemente da età, sesso, razza, etnia e livello di forma fisica.

Secondo l'organizzazione mondiale della sanità l'inattività fisica è il quarto principale fattore di rischio (6%) per la mortalità globale, dopo l'ipertensione (13%), il fumo (9%) e alti livelli di glucosio nel sangue (6%). Solo in America, l'inattività provoca circa il 10% delle morti premature e determina una spesa sanitaria annuale di circa 117 bilioni (WHO).

L'attività fisica determina numerosi benefici sulla salute che sono supportati da consistenti prove in letteratura: essa è associata ad una marcata riduzione nel rischio di mortalità e rappresenta un'efficace strategia di prevenzione primaria (Warburton & Bredin, 2016) e

secondaria (Pedersen & Saltin, 2015) contro almeno 25 condizioni mediche croniche tra cui malattie cardiovascolari, ictus, infarto, alcuni tipi di tumori, diabete, osteoporosi.

Gli effetti dell'esercizio si manifestano anche a livello di benessere psicologico: l'attività fisica regolare contribuisce a migliorare la salute mentale promuovendo o alleviando sintomi depressivi ed ansiosi, aumentando la vitalità e la qualità del sonno e riducendo la sensazione soggettiva di fatica.

Nonostante gli evidenti benefici apportati dell'attività fisica, la basi molecolari che sostengono questi cambiamenti non sono ancora chiari. Molti studi cross-sectional hanno dimostrato un'associazione inversa tra fitness aerobico ed infiammazione sistemica cronica. Per esempio Panagiotas e colleghi hanno rilevato che i soggetti che praticano alti livelli di attività fisica hanno concentrazioni basali inferiori di marker pro-infiammatori CRP (29%), IL-6 (32%) e TNF- $\alpha$  (20%) rispetto ai partecipanti sedentari (Panagiotas, 2005). Sapendo che l'infiammazione cronica di basso grado è coinvolta nell'eziologia e nella patogenesi di molte malattie croniche, questo potrebbe fornire un razionale per l'uso preventivo e terapeutico dell'esercizio.

Pertanto una vasta area della ricerca si è dedicata alla produzione RCT che potessero confermare l'esistenza di un nesso causale tra esercizio e riduzione dell'infiammazione.

Gli effetti antinfiammatori dell'esercizio fisico potrebbero essere mediati da una riduzione della massa grassa viscerale, con conseguente diminuzione del rilascio di adipochine e/o dall'induzione di un ambiente anti-infiammatorio (Gleeson et al., 2011; Walsh, 2011). Vari fattori possono concorrere alla creazione dell'ambiente anti-infiammatorio, tra cui quelli più accreditati sono l'aumento del rilascio di cortisolo e adrenalina dalle ghiandole surrenali; l'aumento della produzione e del rilascio di IL-6 e altri myokine dal muscolo scheletrico e la ridotta espressione dei TLR su monociti e macrofagi, con successiva inibizione della produzione di citochine proinfiammatorie a valle. Altri processi proposti sono stati la riduzione del numero circolante di monociti pro-infiammatori; l'inibizione dell'infiltrazione del tessuto adiposo da parte di monociti e macrofagi; il passaggio fenotipico dei macrofagi all'interno del tessuto adiposo; e l'aumento del numero circolante di cellule TReg (Gleeson et al., 2011).

Ad oggi non sappiamo l'importanza relativa di ciascuno di questi meccanismi ma probabilmente questo dipende dalla modalità, dalla frequenza, dall'intensità e dalla durata dell'esercizio eseguito (Gleeson et al., 2011).

L'obiettivo di questo studio è quello di fornire una panoramica degli effetti dell'esercizio sul sistema immunitario. A tal fine, attraverso una revisione sistematica della letteratura, sono stati ricercati ed analizzati tutti quei trial randomizzati controllati che valutassero l'efficacia dell'esercizio sui marker del sistema immunitario in una popolazione sana ed adulta.

## MATERIALI E METODI

La revisione è stata scritta seguendo le indicazioni del “Cochrane Handbook for Systematic Reviews of intervention”.

### Criteria di eleggibilità

In questa revisione sono stati presi in considerazione individui sani, di entrambi i sessi e di età adulta, ossia compresa tra i 18 ed i 65 anni. Sono state escluse le donne gravide ed i soggetti affetti da qualche patologia, inclusa l'obesità.

L'intervento indagato è stato l'esercizio aerobico a medio/lungo termine.

La definizione di esercizio aerobico presa come riferimento è stata quella fornita *dall'American College of Sport Medicine*: “qualsiasi attività che prevede il movimento dei grandi muscoli del corpo in modo ritmico e prolungato. Alcuni esempi comprendono la corsa, la camminata svelta, il nuoto, ma anche il ciclismo, il salto della corda e la danza”.

Per la selezione degli articoli non è stato scelto un cut-off riguardante la durata dell'intervento ma sono stati inclusi gli studi in cui il trattamento è stato somministrato ripetutamente in un contesto programmato ed esclusi quelli relativi ad una singola sessione di esercizio.

Non sono state previste altre limitazioni nella tipologia e/o nelle modalità di somministrazione. Trattandosi di un quesito di efficacia sono stati presi in considerazione esclusivamente trial il cui disegno di studio fosse randomizzato e controllato (RCT).

Non è stata prevista una particolare tipologia di confronto, pertanto sono stati inclusi studi in cui l'esercizio aerobico è stato paragonato a controlli sedentari o sottoposti ad altri tipi o modalità di esercizio.

Volendo indagare gli effetti sul sistema immunitario, sono stati presi in considerazione solo gli studi in cui sono stati misurati cellule, proteine e recettori dell'immunità innata e di quella specifica, indipendentemente dal tessuto di provenienza.

## Fonti di ricerca

La ricerca è stata condotta attraverso 3 importanti database online: MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Web Of Science.

Le stringhe di ricerca utilizzate per ciascun database sono riportate in tabella 1.

L'ultima ricerca bibliografica è stata condotta il 15 ottobre 2018.

Sono stati esaminati anche articoli non comparsi nei risultati della ricerca che sono stati forniti da un esperto sul tema.

Database	Stinga/strategia di Ricerca
MEDLINE	((("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	#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*

	<p>#21 cytokin*</p> <p>#22 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees</p> <p>#23 exercis*</p> <p>#24 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees</p> <p>#25 "aerobic activit*"</p> <p>#26 "aerobic training"</p> <p>#27 "physical activit*"</p> <p>#28 "physical training"</p> <p>#29 MeSH descriptor: [Healthy Volunteers] explode all trees</p> <p>#30 "healthy volunteer*"</p> <p>#31 human 411745</p> <p>#32 man 67538</p> <p>#33 men 68432</p> <p>#34 woman 115593</p> <p>#35 women 115594</p> <p>#36 "healthy subject*"</p> <p>#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</p> <p>#38 #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28</p> <p>#39 #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36</p> <p>#40 #37 AND #38 AND #39</p>
Web of Science	<p>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)</p>

Tabella 1: Stringhe e strategie di ricerca utilizzate nei database online

## Selezione degli studi

La selezione degli studi è stata eseguita in maniera indipendente da due revisori. Il disaccordo tra revisori è stato risolto attraverso la discussione e, qualora necessario, dall'intervento di un terzo revisore più esperto.

In un primo momento gli articoli sono stati selezionati sulla base della lettura del titolo e dell'abstract: in maniera sistematica sono stati esclusi gli studi non conformi ai criteri di eleggibilità, elencati di seguito.

- Lingua non conosciuta dall'autore
- Popolazione esaminata affetta da qualche patologia, compresa l'obesità
- Inclusione di bambini (< 18 anni) o anziani (>65 anni)
- Disegno di studio diverso dall'RCT
- Modalità di esercizio diverso rispetto all'esercizio aerobico
- Articoli in cui l'esercizio aerobico non rappresenta la variabile principale
- Outcome non relativi al sistema immunitario

Per i full-text disponibili gli stessi criteri di inclusione, nello stesso ordine, sono stati applicati per selezionare gli articoli eleggibili. Una volta individuati i full-text idonei, un autore, SF, si è occupato di revisionare gli articoli che indagavano gli effetti di una singola sessione di esercizio mentre l'altro autore, CP, si è dedicato agli articoli relativi agli effetti di protocolli di esercizi a medio/lungo termine. Questa ultima parte è presentata in questo elaborato.

I risultati e le singole fasi del processo di selezione sono riportati nella flow-chart presentata nel capitolo dei risultati (figura 1).

## Estrazioni dei dati

Per guidare il processo di estrazione delle variabili di interesse è stata creata una tabella in cui, per ogni articolo, sono riportate le seguenti caratteristiche:

- Studio (citazione del primo autore, anno di pubblicazione)
- Caratteristiche del campione (numero, genere, età e caratteristiche peculiari)
- Tipo e modalità di somministrazione dell'intervento nei vari gruppi
- Outcome valutati (tipo di marker indagato, origine e tempistiche del prelievo)

- Breve riassunto dei risultati ottenuti dagli studi, con focus sugli outcome di interesse della revisione.

### **Rischio di bias negli studi inclusi**

All'interno degli articoli inclusi il rischio di bias è stato valutato attraverso il "Cochrane risk of bias assessment tool" che prende in considerazione i seguenti domini: modalità di randomizzazione e nascondimento dell'allocazione (selection bias), cecità di pazienti e dei ricercatori (performance bias), cecità dei valutatori (detection bias), presentazione dei risultati di tutti i partecipanti (attrition bias), esposizione di tutti i risultati ottenuti (reporting bias) ed altri bias. Per ciascun dominio, il rischio di bias è stato giudicato basso, alto o non chiaro qualora le informazioni disponibili fossero insufficienti per fornire una valutazione.

E' stata creata una tabella che mostrasse oltre ai giudizi anche i motivi a supporto della decisione.

## RISULTATI

Grazie alla ricerca condotta all'interno dei database online sono stati individuati 4311 record, di cui 1768 provenienti da MEDLINE, 2061 da Cochrane CENTRAL e 482 da Web of Science.

Una volta rimossi i duplicati sono rimasti 2653 articoli. Una prima scrematura, avvenuta grazie alla lettura del titolo e dell'abstract, ha portato all'esclusione di 2485 records ritenuti non conformi ai criteri di eleggibilità.

Sono stati ricercati i full-text dei 168 articoli ritenuti eleggibili e di altri 2 paper forniti dal terzo revisore. 10 Articoli sono stati scartati in quanto abstract esposti durante congressi/conferenze ed altri 4 poiché scritti in lingue non conosciute dai revisori (arabo o cinese). La lettura dei restanti 156 full-text disponibili ha portato all'esclusione di 98 articoli; le citazioni dei singoli studi esclusi e le motivazioni che hanno portato all'esclusione sono riportati in allegato 1. Dei 61 RCT rimasti, 29 riguardavano l'effetto di una singola sessione d'esercizio, 29 erano relativi a programmi aerobici a medio/lungo termine e 2 riguardavano sia la risposta acuta che quella cronica (o meglio, di come un training sia in grado di influenzare la risposta acuta).

All'interno di questa revisione qualitativa sono riportati i risultati relativi ai 31 studi che hanno indagato l'effetto di programmi di esercizio a medio/lungo termine.

Le fasi del processo di selezione sono riportate nel dettaglio nella figura 1.

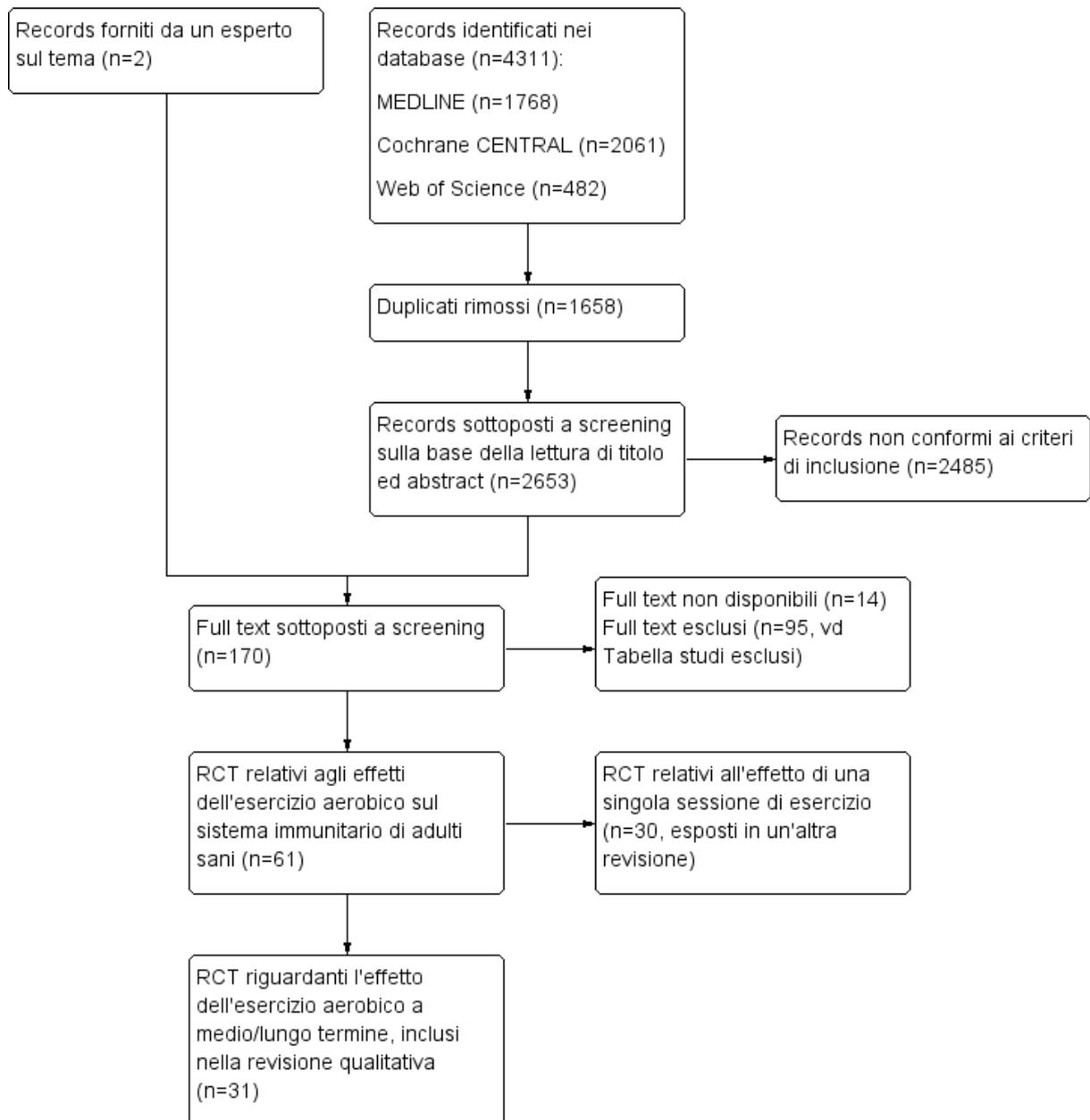


Figura 1: Flow-Chart relativa al processo di selezione degli articoli inclusi nella revisione qualitativa.

## Caratteristiche degli studi esclusi

Nel secondo screening, avvenuto sulla base della lettura dei full-text disponibili, sono stati esclusi 98 articoli. Gli articoli esclusi ed i motivi che hanno portato all'esclusione sono specificati nel dettaglio in appendice 1. La maggior parte (37.8%) sono stati esclusi per non conformità dei soggetti, in termini di età e/o condizioni di salute. Altri sono eliminati per la mancata randomizzazione o per l'assenza di outcome relativi al sistema immunitario. Un'altra parte di articoli è stata esclusa poiché, pur indagando gli effetti dell'esercizio aerobico, questo non rappresentava la variabile principale. Infine sono stati esclusi gli articoli il cui obiettivo non fosse conforme con quello della revisione.

## Caratteristiche degli studi inclusi

Sono stati inclusi 31 articoli: (Allen et al., 2017; Bartlett et al., 2017; Buyukyazi et al., 2017; Donges et al., 2010; Donges et al., 2013; Hack et al., 1997; Maleki et al., 2017; Horne et al., 1997; Hajizadeh Maleki et al., 2017; Hovanloo et al., 2013; Jahromi et al., 2014; LaPerriere et al., 2008; Libardi et al., 2012; Lira et al., 2017; Loria-Kohen et al., 2013; Lund et al., 2011; Mendham et al., 2014; Mitchell et al., 1996; Mogharnasi et al., 2017; Pizza et al., 1995; Rhind et al., 1996; Robins et al., 2016; Salamat et al., 2016; Shahram et al., 2016; Sloan et al., 2007; Syu et al., 2011; Tartibian et al., 2015; Tsai et al., 2016; Weng et al., 2013; Zar et al., 2012)

Disegno di studio e Popolazione: Tutti gli studi inclusi sono RCT riguardanti un totale di 1873 soggetti adulti di età compresa tra i 18 ed i 65 anni, di cui 422 donne e 1451 uomini.

La maggior parte dei trial ha preso in considerazione soggetti sedentari o che non praticano esercizio regolarmente. Tre studi riguardano esclusivamente soggetti sovrappeso.

Intervento: Sono state indagate diverse tipologie di esercizio aerobico che sono state somministrate con tempistiche e modalità differenti. La modalità più studiata è stata la corsa/camminata su treadmill o su pista, seguita dal ciclismo su cicloergometro. In alcuni studi, probabilmente per aumentare la compliance dei partecipanti, non è stata scelta una singola tipologia di esercizio aerobico ma la decisione è stata discrezione di ciascun soggetto.

La durata delle singole sedute varia da un minimo di 15 minuti ad un massimo di 120 minuti. La frequenza varia dalle 3 volte a settimana fino ad un allenamento giornaliero. La durata dell'intero programma varia da una settimana ad un anno.

L'intensità dell'esercizio è stata tarata in base a misure funzionali individuali precedentemente valutate, solitamente attraverso test massimali sotto sforzo. Tra questi parametri troviamo la %VO<sub>2</sub>max, la FCriserva, la FCmax, la capacità di lavoro massima, la soglia del lattato ed i MET.

Confronto: 27 articoli hanno previsto gruppi di controllo inattivi (mantenimento del proprio livello di attività fisica, sedentario o attivo), tra questi, 18 hanno previsto anche altri tipi di interventi. Altri gruppi di confronto prevedono esercizi aerobici eseguiti in diverse modalità o esercizi di diversa natura (anaerobici o di resistenza).

Misure di outcome: Solo 2 studi hanno prelevato i marker immunitari a livello locale (sperma), nei restanti articoli sono stati analizzati a livello sistemico grazie all'analisi di campioni di sangue. Non tutti gli studi specificano dopo quante ore rispetto all'ultima sessione di esercizio viene prelevato l'outcome. Negli studi in cui questo intervallo è specificato, esso varia tra 13 ore ed i 7 giorni. Solo 8 articoli mostrano i dati relativi a follow-up intermedi e 5 ad un follow-up condotto a distanza rispetto alla fine del trattamento (intervallo maggiore: 2 mesi).

Sono stati analizzati diversi outcome immunitari, in termini di concentrazione (numero assoluto o percentuale relativa), fenotipo o funzionalità. I marker indagati possono essere divisi in 2 grandi categorie: le cellule immunitarie (leucociti e sottopopolazioni leucocitarie quali macrofagi, monociti, neutrofili, eosinofili, basofili, linfociti, cellule NK) e le citochine ed i loro recettori.

Nessuno studio ha considerato parametri clinici (segni e sintomi) misurati od autoriportati.

## **Rischio di bias**

La valutazione del rischio di bias è stata condotta grazie al "Cochrane collaboration's tools for assessing risk of bias", uno strumento che permette la raccolta sistematica dei dati relativi a 6 possibili bias. Il giudizio sul rischio di bias di ogni articolo e le motivazioni che hanno indirizzato verso tale scelta, sono definiti nell'allegato 1. La sintesi dei dati ottenuti è presentata graficamente in figura 2 e 3.

- Selective bias (generazione della sequenza di randomizzazione e nascondimento dell'allocazione): 21 studi non specificano né le informazioni sulla modalità con cui è stata condotta la randomizzazione, né quelle relative al nascondimento dell'allocazione, per cui entrambi domini sono stati giudicati a rischio di bias non chiaro. Altri 4 RCT riportano il modo in cui è stata condotta randomizzazione ma non specificano se i partecipanti fossero a conoscenza di tale scelta prima dell'inizio dell'intervento. Viceversa, un altro articolo esplicita l'occultamento dell'allocazione ma non chiarisce le procedure di randomizzazione. Infine, solo 4 studi riportano espressamente entrambi i domini, pertanto è stato assegnato loro un basso rischio di bias.

- Performance bias (cecità dei partecipanti e dei ricercatori): A causa della natura dell'intervento indagato è improbabile che i partecipanti non siano consapevoli del proprio gruppo di appartenenza. Nonostante ciò il revisore ha scelto di attribuire a tutti i trial un basso rischio di bias, anche in caso di assenza di cecità o cecità incompleta, poiché non ritiene che l'outcome indagato, ossia un parametro biologico, possa essere influenzato dalla mancanza di cecità.

- Detecion bias (cecità dei valutatori): Anche in questo caso tutti gli articoli sono stati giudicati a basso rischio di bias a prescindere dalla cecità completa dei valutatori poiché la misure di outcome indagate sono quantificate attraverso indici/parametri oggettivi (analisi di laboratorio) e pertanto non si ritiene che possano essere condizionati dalla mancanza di cecità.

- Attrition bias: Questo tipo di bias è dovuto alla riduzione del numero di partecipanti durante lo studio, o meglio, alle differenze sistematiche tra i soggetti che continuano lo studio e coloro che lo abbandonano. In questo modo infatti si determinano cambiamenti nelle caratteristiche dei gruppi che possono influenzare gli effetti del trattamento (sovrastima, sottostima) (Nunan, Aronson, & Bankhead, 2018).

Secondo alcuni ricercatori un tasso di perdita al follow-up minore del 5% non determina grossi errori mentre una perdita superiore al 20% potenzialmente può causare gravi minacce alla validità, tanto che alcune riviste non accettano di pubblicare studi con perdite maggiori del 20% (Schulz & Grimes, 2002).

Per questo motivo è stato scelto questo cut-off per etichettare gli studi come ad alto rischio di bias. In caso di percentuali inferiori al 20% la scelta è stata fatta caso per caso, ponderando

fattori quali la chiarezza dei dati inerenti all'inclusione ai vari follow-up, il rapporto tra le percentuali di soggetti persi in ogni gruppo, i motivi dell'esclusione e l'eventuale analisi intention-to treat. Sulla base di questi criteri 8 articoli sono stati giudicati ad alto rischio di bias, 11 basso rischio e 12 a rischio non chiaro a causa della mancata reperibilità di questi informazioni.

- Reporting bias: Solo 5 articoli sono stati ritenuti ad alto rischio di bias poiché non hanno riportato tutti i dati indagati. I 31 rimanenti hanno descritto tutte le misure di outcome prese in considerazione dunque sono stati giudicati a basso rischio di bias.

- Other bias: 10 studi hanno un alto rischio di bias a causa di problemi legati prevalentemente al disegno dello studio.

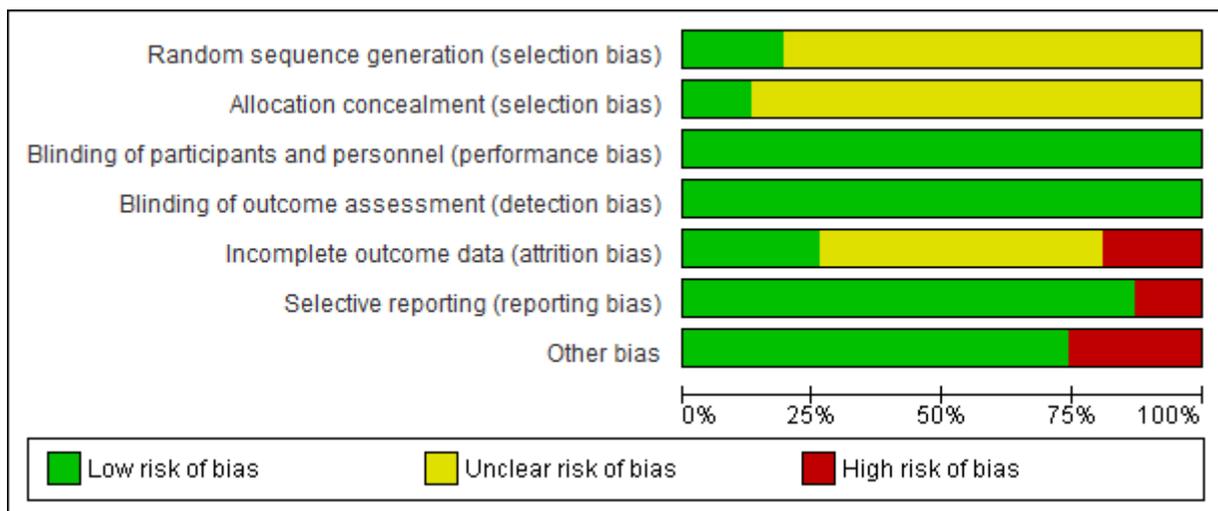


Figura 2: Grafico del rischio di bias. Il giudizio assegnato per ciascun item è presentato in termini di percentuale rispetto al totale degli studi.

	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
Allen 2017	+	+	+	+	+	+	-
Bartlett 2017	+	?	+	+	?	+	-
Buyukyazi 2017	?	?	+	+	+	+	-
Donges 2010	?	?	+	+	?	+	-
Donges 2013	?	?	+	+	?	+	+
Hack 1997	?	?	+	+	-	-	+
Hajizadeh Maleki 2017	+	+	+	+	+	+	+
Horne 1997	?	?	+	+	?	+	+
Hovanloo 2013	?	?	+	+	?	+	+
Jaromi 2014	?	?	+	+	?	+	+
Laperriere 1994	?	?	+	+	?	+	-
Libardi 2012	?	?	+	+	?	+	+
Lira 2017	?	?	+	+	?	+	+
Loria-Kohen 2013	?	?	+	+	-	+	+
Lund 2011	?	?	+	+	?	+	+
Maleki 2017	+	?	+	+	+	+	+
Mendham 2014	?	?	+	+	+	+	+
Mitchell 1996	?	?	+	+	-	+	-
Mogharnasi 2017	+	?	+	+	?	+	+
Pizza 1995	?	?	+	+	?	-	+
Rhind 1996	?	?	+	+	?	+	+
Robins 2015	?	?	+	+	-	-	+
Salamat 2016	?	?	+	+	?	+	+
Shahram 2016	?	?	+	+	?	-	+
Sloan 2017	?	?	+	+	-	+	-
Syu 2011	?	?	+	+	?	+	+
Tartibian 2015	+	+	+	+	+	+	+
Thompson 2010	?	+	+	+	-	+	+
Tsai 2016	?	?	+	+	+	+	+
Weng 2013	?	?	+	+	+	+	+
Zar 2010	?	?	+	+	?	+	-

Figura 3: Rischio di bias negli studi inclusi. Verde = basso rischio; giallo = rischio non chiaro, rosso = alto rischio.

## Effetti dell'invento

Per fornire una panoramica degli effetti dell'esercizio sugli outcome immunitari i risultati degli studi sono stati suddivisi in 3 grandi categorie, rispettivamente presentate in tabella 2, 3 e 4. La prima categoria comprende gli studi che paragonano l'esercizio aerobico con controlli che mantengono il proprio stile di vita (attivo o sedentario); la seconda e la terza categoria riportano i risultati relativi al confronto tra diverse modalità di esercizio aerobico (il confronto maggiormente riscontrato è stato quello tra allenamento continuo ed intermittente) o tra training aerobici ed esercizi di diversa tipologia (anaerobico o di resistenza).

All'interno di ciascun gruppo i risultati sono riportati in funzione del tipo di outcome analizzato: citochine o parametri quantitativi e/o funzionali delle cellule immunitarie.

In ciascun protocollo i parametri presi in considerazione sono stati la tipologia, la durata, il volume dell'allenamento (durata della singola sessione e dell'intero programma) e l'intensità. Per quanto riguarda l'intensità, l'American College of Sports Medicine (ACSM) suddivide le attività aerobiche in moderate o intense. L'attività moderata ha un'intensità compresa tra il 40 e 59% del VO<sub>2</sub>max, tra il 55 fino al 69% della FCmax e tra i 12-13 punti nella scala di percezione dello sforzo di Borg mentre le attività eseguite al 60-84% del VO<sub>2</sub>max, 70-89% della FCmax e 14-16 punti nella scala di Borg vengono definite intense. Per gli articoli che non seguono queste raccomandazioni nel valutare l'intensità dell'esercizio, sono state considerate le descrizioni di intensità fornite dai singoli autori.

## Esercizio Aerobico vs Controllo inattivo

Una settimana di attività aerobica moderata non produce cambiamenti significativi nel numero di globuli bianchi (Lund et al., 2011). Questi risultati sono confermati anche dagli studi di Zar e Thompson, i quali non hanno rilevato alcuna variazione nella conta leucocitaria totale e differenziale in soggetti sottoposti rispettivamente a 8 e 24 settimane di allenamento aerobico ad intensità moderata.

Anche 10 settimane di training intenso non hanno avuto effetto sui Leucociti e sulle percentuali di linfociti e monociti però hanno provocato un aumento significativo nei livelli di linfociti ed in

alcune loro sottopopolazioni (CD2+, CD4+, CD8+, CD20+, CD2+TA1+, CD45RA+CD4+) rispetto al baseline e rispetto al gruppo di controllo inattivo (LaPerriere et al., 2008). Le variazioni nei sottoinsiemi linfocitari sono confermate anche dallo studio di Rhind; in questo studio sono state misurate anche alcune alterazioni funzionali linfocitarie sia a riposo che in risposta ad un esercizio acuto.

Gli interventi proposti da Mitchell e Rhind non hanno provocato alterazioni rispettivamente nella risposta dei linfociti e delle cellule polimorfonucleate a stimolanti mitogeni.

Al contrario nel protocollo di Syu, non solo sono stati riscontrati effetti benefici sulla funzionalità di alcune cellule del sistema immunitario (neutrofili) a riposo ed in risposta ad un esercizio acuto ma alcuni di questi miglioramenti sono stati mantenuti anche dopo 2 mesi di rimozione dell'intervento.

Per quanto riguarda le variazioni nelle citochine sono stati evidenziati effetti contrastanti.

Negli studi di Lund e Robins, nessuna delle citochine indagate ha subito variazioni al termine dell'allenamento, tuttavia nel protocollo di Robins queste erano diminuite ad un follow up di due mesi. L'intervento aerobico somministrato negli studi di Jahromi e Thompson ha ridotto solo alcune delle citochine indagate (rispettivamente IFN- $\gamma$  ed IL-6). E' interessante notare come i cambiamenti ottenuti da Thompson siano regrediti in appena due settimane e siano strettamente correlati alle concentrazioni basali della citochina analizzata ( $r = 0.9$ ,  $P = 0.01$ ).

Al contrario Tartibian e Maleki hanno ottenuto riduzioni significative in tutte le citochine indagate.

## **Confronto tra esercizi aerobici con parametri diversi**

Un incremento del 100% nel carico di allenamento provoca alterazioni nei linfociti e nelle sottopopolazioni linfocitarie ed alcuni di queste variano in funzione della modalità di esercizio aggiuntivo eseguito (Pizza et al., 1995).

Hovanloo ha evidenziato una riduzione dei leucociti in risposta a 2 settimane di allenamento continuo ad intensità moderata (MIC) ma non in uno intermittente ad alta intensità (HIT), senza però una differenza significativa tra i due gruppi.

Tsai e colleghi hanno confrontato due programmi isovolumetrici di MIC ed HIT: entrambe le modalità di allenamento modificano la risposta ad un esercizio acuto ipossico migliorando la distribuzione e la risposta mitocondriale linfocitaria. Inoltre HIT ma non MIC migliora questi parametri anche al basale.

2 anni dopo Weng e colleghi hanno proposto un trial simile per valutare l'influenza di questi tipi di training sulla modulazione dell'autofagia e dell'apoptosi dei CD4. Anche in questo caso entrambi gli allenamenti sono stati efficaci nel ridurre i danni indotti da un esercizio acuto ipossico ma HIT ha avuto una maggiore efficacia nel diminuire i livelli ossidativi a riposo e nell'aumentare il rapporto  $IFN-\gamma / IL4$ , che può facilitare la formazione del complesso autofagosoma-lisosoma.

Sulla base di questi risultati Bartlett e colleghi hanno valutato gli effetti di due programmi di esercizio di intensità diversa per capire se un allenamento HIT è comparabile ad un allenamento MIC di maggiore volume. Non sono emersi cambiamenti quantitativi nelle cellule immunitarie ma in entrambi i gruppi è aumentata la funzione battericida dei neutrofili e dei monociti (aumento della fagocitosi e del rilascio di radicali liberi). Nei neutrofili il miglioramento della funzione non è associato a cambiamenti nell'espressione di TLR2, TLR4, CD16 ma nei monociti si è manifestata una ridistribuzione nelle percentuali delle sottopopolazioni monocitarie e nei recettori espressi.

La funzionalità dei monociti è stata indagata anche nello studio di Sloan in cui l'intervento ad alta intensità ma non quello ad intensità moderata ha ridotto la produzione di TNF in risposta al LPS.

Anche all'interno di questa categoria di studi sono emersi risultati discordanti nelle variazioni di citochine indotte dall'esercizio aerobico. 3 studi che hanno confrontato HIT e MIC, (Bartlett et al., 2017; Hovanloo et al., 2013; Lira et al., 2017) non hanno riscontrato alterazioni nei livelli basali delle citochine indagate; tuttavia nel trial di Lira entrambe le modalità di training hanno attenuato l'incremento di IL-10 indotto da una singola sessione di allenamento.

Nel protocollo di Maleki, in relazione al gruppo controllo, i 3 gruppi sperimentali, rispettivamente sottoposti a programma continuo ad intensità alta o moderata, o programma

intermittente ad alta intensità, hanno causato riduzioni nella concentrazione di citochine a livello spermatico. In questo protocollo la modalità che ha apportato cambiamenti maggiori è stato il training continuo ad intensità moderata.

A parità di sprint, la modalità di recupero (attivo o passivo) non influisce sulle variazioni delle citochine (Allen et al., 2017). Allo stesso modo, anche l'intensità (alta o moderata) non incide sull'effetto dell'esercizio a parità di durata (Buyukyazi et al., 2017).

Nello studio di Mendham, la diversa tipologia di esercizio eseguita (ciclismo o "rugby modificato") condiziona alcuni tipi di citochine.

### **Esercizio aerobico vs Esercizio anaerobico/rinforzo**

Tra le modalità di esercizio indagate, un solo trial ha previsto il confronto tra l'esercizio aerobico e quello che l'autore definisce esercizio anaerobico, ossia la combinazione di sessioni di sprint massimali ripetuti, alternati a sessioni di rinforzo degli arti inferiori. In questo studio sono state valutate le differenze in termini di cellule immunitarie.

I trial rimanenti hanno confrontato gli effetti di programmi di endurance (ET) e di rinforzo (RT) sulle citochine. Tutti gli studi hanno previsto anche controlli inattivi, di cui 5 hanno previsto anche allenamenti combinati (CT, rinforzo+endurance). Infine, uno studio ha valutato le variazioni apportate dall'aggiunta di programmi di esercizio di diverso genere alla sola dieta ipocalorica.

Nel confronto tra esercizio aerobico ed anaerobico, solo quest'ultimo, a differenza del primo, ha provocato cambiamenti nelle sottopopolazioni linfocitarie (Hack et al., 1997).

Paragonando l'esercizio aerobico a quello di rinforzo, in alcuni studi (Libardi et al., 2012; Mogharnasi et al., 2017; SHAHRAM et al., 2016) nessun tipo di allenamento ha provocato variazioni nei livelli basali delle citochine indagate, né rispetto al baseline, né nel confronto tra i diversi gruppi. Due trial dello stesso autore (DONGES et al., 2010; Donges et al., 2013) hanno riportato effetti simili dei due interventi ad eccezione di piccole variazioni: in un caso l'esercizio di rinforzo e non quello di endurance riduce significativamente CRP, mentre nell'altro solo il programma di endurance riduce TNF-R2.

Negli studi di Salamat ed Horne l'endurance training è stato più efficace rispetto al programma di rinforzo, mentre nello studio di Loria Kohen si è ottenuto l'effetto contrario.

**TABELLA 2: Esercizio aerobico vs Controlli inattivi**

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati a lungo termine
Robins (2015)	96 donne. 33 drop-out. 63 Donne (35-50 anni) a rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (addome adiposo e familiarità).  Tai-Chi (n=31) Controllo (n=32)	Tai-Chi:1 lezione supervisionata di gruppo a settimana (60min) + 15 min/gg a casa con supporto di un DVD. Programma di 8 settimane  Controllo: mantenimento della normale attività per 8 settimane.	Effetto di un programma di 8 settimane di Tai-chi al termine dell'allenamento e ad un follow-up di 2 mesi, su citochine di tipo 1 (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-2, IL-8, e IL-12), citochine di tipo 2 (IL-4, IL-6, e IL-10), granulocyte colony stimulating factor (GCSF) ed hsCRP.  Campioni di sangue prelevati immediatamente prima, immediatamente dopo e 2 mesi dopo il termine dell'allenamento	Nessuna variazione significativa subito dopo l'allenamento. Al follow up di 2 mesi: Decremento significativo IL-4, IL-8, TNF, IFN- $\gamma$ ; decremento di IL-6 marginalmente significativo (p= 0.06)
Tartibian (2015)	34 donne (50-65 anni) Sedentarie, post-menopausa. 6 drop-out.  Esercizio (EX, n=17) Controllo (CON, n=17)	EX: Allenamento su treadmill con carico progressivo (cammino/corsetta) x 16 sett. Sett 1-8: 25-30 min al 45-55% di FCmax x 3-4 gg/sett. Settimane 9-16: 25-30 minuti al 55-65% della FCmax x 4-6 gg/sett.  CON: Mantenimento delle normali attività	Variazioni nelle concentrazione plasmatiche di IL-1 b, IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP.  Campioni di sangue prelevati al baseline e alla fine delle 16 settimane di allenamento.	IL-1 b, IL-6, TNF- $\alpha$ : Riduzione significativa negli exerciser rispetto al baseline e rispetto al controllo. CRP: Nessun cambiamento significativo.
Jahromi (2014)	28 uomini sedentari (18-24 anni)  Allenamento endurance (ET, n = 15) Controllo (C, n = 13).	ET: Corsa su treadmill. Incremento progressivo durante le settimane (15-30 min al 50-70% FCmax). 3/sett x 8 sett.  C = nessun intervento	Analisi di TNF- $\alpha$ e IFN- $\gamma$ .  Campione di sangue prelevati 24 ore prima dell'inizio del trial e 24 e 48 ore dopo l'ultima sessione di esercizio.	IFN- $\gamma$ : decremento significativo nei soggetti allenati. TNF- $\alpha$ : nessuna variazione significativa.
Hajizadeh Maleki (2017)	419 uomini (25-40 anni) sedentari, non fertili. 33 esclusi.  Allenamento aerobico (n = 210) Controllo (n = 209):	Exerciser: Corsa-camminata su treadmill supervisionata, ad intensità moderata. Programma di 24 settimane: Prime 12 settimane: 25-30 min/gg al 45-55% VO2max. 3-4 gg/sett; Ultime 12 settimane: 40-45 min/gg al 56-69% VO2max. 4-6 gg/sett.  Controllo: mantenimento del proprio stile di vita.	Effetto del programma di esercizio aerobico di 24 settimane sui livelli spermatici di: IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ .  Campioni di sperma raccolti 24 h prima dell'inizio del trial e 24h dopo l'ultima sessione di allenamento durante la 12esima e 24esima settimana. Ulteriori follow-up 7 e 30 giorni dopo il termine del trial.	Nel gruppo sottoposto all'esercizio, a 12 e 24 settimane dal baseline IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ diminuiscono in maniera significativa e rimangono inferiori anche dopo un detraining di 30 giorni (P < 0.05). Nel gruppo controllo leggero aumento, non significativo, di questi parametri a 24 settimane

Rhind (1996)	15 uomini sedentari, età: 19 – 30 anni.  Endurance training (n= 9) o Gruppo di controllo (n =6)	Endurance training: 30 minuti su cicloergometro a 60% - 70% VO2 max. Sessioni supervisionate. 4/5 giorni a settimana per 12 settimane.  Gruppo controllo: nessun intervento per 12 settimane	Marker infiammatori a riposo prima e dopo il training ed in risposta ad un esercizio acuto (60 minuti, 60% VO2max) eseguito prima e dopo il training. - Popolazioni e sottopopolazioni leucocitarie (linfociti, granulociti, monociti) e linfocitarie - Espressione di IL-2Ralfa e IL-2beta - Concentrazioni sieriche di sIL-2R - Risposta alla stimolazione mitogena con PHA o rIL2. - Produzione in vitro di IL-2.  Campioni di sangue raccolti a baseline, al termine dell'allenamento ed a vari follow up durante e dopo l'esercizio acuto di 60 minuti (30 min, 60 minuti e dopo un riposo di 30, 60, 90, 120 minuti)	A riposo, dopo 12 settimane di allenamento: - Nessuna variazione nella conta e nella percentuali di leucociti, linfociti, granulociti, monociti. Linfociti B ridotti (29% p<0.05) e Cellule NK aumentate (22%; P<0.05). - Aumento di IL-2Rbeta (35%, p<0.05) senza variazioni significative di IL-2Ralfa. Variazioni nelle % di cellule che esprimono questi recettori. - Incremento di sIL-2R (33%, p<0.05) - Nessuna variazione in risposta alla stimolazione mitogena con PHA o rIL2.  Risposta all'esercizio acuto le 12 settimane di allenamento: Aumento maggiore di NK, Ridotta linfocitopenia. Aumenti minori di CD4 e CD8 durante l'esercizio e recupero post-esercizio più rapido. Attenuazione della soppressione di IL-2 durante e dopo l'esercizio.
Zar (2012)	28 uomini, Età = 18-24.  Endurance training (ETG, n = 15) o gruppo controllo (CG, n = 13)	ETG: corsa su treadmill di durata ed intensità progressiva (15-30 min al 50-70% FCmax). 3/sett x 8 sett  CG: osservazione per 8 settimane	Effetto dell'allenamento sui leucociti e sulle sottopopolazioni leucocitarie (linfociti, neutrofili, monociti).  Raccolta di campioni di sangue al baseline , a 4 e 8 settimane (30 min dopo l'esercizio) ed infine 24 e 48 h dopo l'ultima sessione.	Non ci sono cambiamenti significativi nella concentrazione di leucociti dopo 4 e 8 settimane di allenamento aerobico ma leucociti e linfociti raggiungono i valori più elevati a 48 ore di recupero dall'esercizio.
LaPerriere (1994)	14 uomini sedentari, Età = 18 – 40.  Allenamento aerobico (n=7) Controllo (n=7)	Exerciser: cicloergometro per 45 minuti a 70 – 89% FC max. 3gg/sett x 10 sett  Controllo: nessuna attività	Analisi dei valori plasmatici di leucociti, %linfociti, %monociti, subpopolazioni linfocitarie.  Campioni di sangue raccolti prima e dopo l'allenamento (almeno 48h dopo l'ultima sessione).	Leucociti, %linfociti e %monociti: Nessuna differenza significativa intra o intergruppo. Exerciser: incremento significativo rispetto al baseline e rispetto al controllo di CD2, CD4, CD2+TA1+, CD45RA+CD4+, CD8, CD20.
Thompson (2010)	54 uomini (45-64 anni). 13 dropout.  Gruppo di allenamento (EX, n=27) o Gruppo di controllo (CON, n=27).	EX: 24 settimane di allenamento seguite da 2 settimane di detraining. Incremento progressivo di intensità e durata (30-60 min al 50-70% VO2max, 3-4 gg/sett).  CON: mantenimento del proprio stile di vita e livello di attività fisica per 26 sett.	Valori a rip di Leucociti totali e differenziali (neutrofili, linfociti, monociti), espressione sui monociti e linfociti CRP, IL-6, sICAM-1.  Campioni di sangue prelevati al baseline ad 4, 12,24, 26 settimane dopo 36-48 ore dall'ultima sessione di esercizio.	IL-6: Riduzione significativa a 12 (p=0.02) e 24 sett (p=0.01) nel gruppo EX rispetto al baseline e rispetto a con (p=0.01 ad entrambi i follow up). A 26 settimane incremento in EX rispetto a CON (p=0.04). Nessun altro marker ha risposto al training.

Lund (2010)	10 uomini sedentari (45-65 anni).  Randomized counterbalance design: Esercizio o Controllo	Esercizio: 30 min di brisk walk supervisionato al 60%VO2max. Allenamento giornaliero x 7 giorni.  Controllo: mantenimento del proprio livello di attività fisica	Analisi di CRP, IL-6, TNFalfa, conta leucocitaria.  Campioni di sangue prelevati al baseline ed 1 e 3 giorni dopo l'allenamento.	Nessun cambiamento significativo nei marker analizzati
Mitchell (1996)	23 Uomini. 2 drop-out.  Esercizio (EX, età media 23.4, n=11) e Gruppo controllo (C, età media 20.1, n=13).	EX: 30 min cicloergometro, 75% VO2peak. Incremento della resistenza ogni 4 settimane. 3v/sett per 12 sett.  C: no attività	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio aerobico della durata di 12 sett sul numero e percentuale di Linfociti totali e di immunoglobuline (IgG, IgA, IgM) e sulla risposta proliferativa dei linfociti indotta da mitogeni (PHA SI, PWM SI, PHA CPM, PWM CPM),  Campioni di sangue raccolti a 0,8,12 sett (almeno 48h dopo l'ultima sessione di esercizio)	Nessuna differenza intra o intergruppo nel numero e percentuale di linfociti né nelle concentrazioni di immunoglobuline. Nessuna differenza significativa intra o intergruppo in termini di PHA SI e PWM SI. PHA CPM: Aumento significativo dopo 8 settimane nel gruppo EX. Dopo 12 settimane aumento significativo in entrambi i gruppi; incremento maggiore in C (p<0.05). PWM CPM: Dopo 12 settimane incremento in entrambi i gruppi.
GD Syu (2011)	13 Uomini sedentari, età 20-24.  Esercizio (n= 8), Gruppo controllo (n=5).	Esercizio: 2 mesi di allenamento (5 gg/setti, CM) e due di detraining (DT). Durante l'allenamento: 30 min su cicloergometro al 60% della capacità di lavoro massima determinata da 5 ASE (Acute Severe Exercise) somministrati al baseline e dopo 1-2-3-4 mesi.  Controllo: nessun esercizio. Somministrati 3 ASE tests al baseline e dopo 2 e 4 mesi.	Esaminare gli effetti di un programma di esercizio moderato della durata di 2 mesi (CME), seguito da due mesi di detraining (DT) sulla funzione dei neutrofili: chemiotassi, fagocitosi, capacità aerobica (attività citrato-sintasi) e $\Delta\Psi_m$ (potenziale di membrana mitocondriale).  Campioni di sangue prelevati a riposo ed immediatamente dopo la somministrazione di un esercizio acuto severo (ASE). Gli ASE sono stati eseguiti ad 1-2-3-4 mesi dall'inizio dell'intervento.	Negli exerciser a riposo: Aumento chemiotassi, attività citrato sintasi e $\Delta\Psi_m$ . Effetto inalterato anche dopo 2 mesi di DT (p<0.05). Aumento della fagocitosi dopo un mese di CME (p<0.05) che ritorna ai livelli pre-CME dopo 1 mese di DT.  Effetto di CM su ASE: l'aumento della chemiotassi e la soppressione di $\Delta\Psi_m$ indotti da ASE scompaiono dopo 1 mese di CME. Dopo 2 mesi di DT, ASE aumenta nuovamente la chemiotassi ma ancora non riduce $\Delta\Psi_m$ .  Nel gruppo controllo: Nessuna variazione a riposo o in risposta ai vari ASE.

**TABELLA 3: Confronto tra diverse modalità di esercizio aerobico**

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati a lungo termine
Hajizadeh Maleki (2017)	<p>280 uomini (18-24 anni) sedentari. 19 drop-out.</p> <p>Training continuo ad intensità moderata (MICT, n=70),                      Training continuo ad alta intensità (HICT, n=70),                      Training intermittente ad alta intensità (HIIT, n=70),                      Nessun intervento (NON-EX, n=70).</p>	<p>MICT: Corsa-camminata su treadmill.                      Prime 12 settimane: 25-30 min/gg al 45–55% VO2max. Per 3-4 gg/sett;                      Ultime 12 settimane: 40–45 min/gg al 56–69% VO2max. Per 4-6 gg/sett.</p> <p>HICT: Corsa su treadmill.                      3 gg/sett x 24 settimane:                      Prime 12 settimane: 40-50 min (4 cicli: 10 min al 70–75% VO2max seguito da 3 min di recupero al 50–60% VO2max);                      Ultime 12 settimane: 50-60 min (5 cicli: 10 min al 75–85% del VO2max e 3 min di recupero al 50–60% del VO2max).</p> <p>HIIT: Corsa su treadmill.                      3 gg/sett x 24 settimane:                      Prime 12 settimane: 10 cicli (1 min al 75–85% del VO2max seguito da 1 min di recupero al 45–50% del VO2max).                      Ultime 12 settimane: 15 cicli (1 min al 85–95% del VO2max seguito da 1 min di recupero al 45–50% del VO2max).</p> <p>NON-EX: mantenimento del proprio stile di vita per 24 settimane.</p>	<p>Effetto dei vari programmi di esercizio aerobico di 24 settimane sui livelli spermatici di: IL-1b, IL-6, IL-8 e TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Campioni di sperma raccolti al baseline e 24 ore dopo l'ultima sessione di allenamento alla 12esima e 24 esima settimana. Ulteriori follow-up 7 e 30 giorni dopo il termine del trial.</p>	<p>MICT: Riduzione significativa di IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 e TNF-<math>\alpha</math> dopo 12 e 24 settimane, rispetto al baseline. Cambiamenti inalterati anche 30 giorni dopo il termine del trial (P &lt; 0.05).                      Cambiamento maggiori rispetto a ciascuno degli altri gruppi (P &lt; 0.05) per IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 e maggiore rispetto a HIIT e NON-EX per TNF-<math>\alpha</math> (P &lt; 0.05).</p> <p>HICT: dopo 24 settimane riduzione significative di IL-6 e TNF-<math>\alpha</math> rispetto al baseline. Cambiamenti inalterati anche 7 giorni dopo il termine del trial (P &lt; 0.05).                      HIIT: IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 and TNF-<math>\alpha</math> significativamente alterati dopo 24 settimane, rispetto al baseline. Risultati mantenuti anche 7 giorni dopo il termine dell'allenamento (P &lt; 0.05).</p> <p>NON-EX: nessuna variazione rispetto al baseline. Riduzione di IL-1<math>\beta</math>, IL-6, IL-8 e TNF-<math>\alpha</math> maggiori in MICT, HICT ed HIIT rispetto a NON-EX (P &lt; 0.05).</p>
Buyukyazi (2017)	<p>30 Donne in pre-menopausa (30-50 anni) e moderatamente attive</p> <p>Moderate tempo walking group (MTWG, n = 11);                      Brisk walking group (BWG, n = 11);                      Gruppo di controllo (CG, n = 8)</p>	<p>Cammino supervisionato su pista all'aperto; uguale durata ma diversa intensità:</p> <p>- BWG: 3 giorni/sett x 8 sett                      Prime 4 sett: 30 min al 70% FCriserva.                      Ultime 4 sett: 50 min al 75% FCriserva.</p> <p>- MTWG: 3 giorni/sett x 8                      Prime 4 sett: 30 min al 50% FCriserva,                      Ultime 4 sett: 50 min al 55% FCriserva.</p> <p>CG: nessun intervento.</p>	<p>Valutare le variazioni plasmatiche di IL-6 in risposta a diversi tipi di allenamento.</p> <p>Campioni di sangue prelevati al baseline e al termine del trial (24-48 h dopo l'ultima sessione di esercizio).</p>	<p>Decremento significativo rispetto al baseline in entrambi i gruppi sottoposti all'esercizio (BTG P&lt;0.05; MTWG &lt;0.01).                      No cambiamento significativo in CG.</p>

Allen (2017)	<p>58 soggetti (36 F , 22M), 35-60 anni, Sedentari. 3 drop out.</p> <p>55 soggetti: High intensity training (HIT, n = 20), Prolonged intermittent sprint training (PIST, n = 21) e gruppo controllo (CON, n = 14).</p>	<p>HIT: Sprint su cicloergometro con recupero passivo. 3/sett x 9 sett. Progressione nella durata dello sprint, nel recupero e nelle ripetizioni</p> <p>PIST: Sprint su cicloergometro con recupero attivo di media intensità (75-80% FCmax). 3/sett x 9 sett. Progressione nella Durata dello sprint, nel recupero e nelle ripetizioni.</p> <p>CON: Mantenimento delle proprie abitudini (attività fisica e nutrizione)</p>	<p>Analizzare gli effetti di diversi tipi di allenamento sui livelli TNF-<math>\alpha</math> e CRP</p> <p>Campioni di sangue prelevati prima al baseline ed al termine del trial.</p>	<p>No differenze significative nei livelli di TNF-<math>\alpha</math>, e CRP prima e dopo l'allenamento e tra i diversi gruppi.</p>
Mendham (2014)	<p>33 uomini sedentari, età media: 48.6 +- 6.6 anni.</p> <p>Small sided games (SSG, n = 11) Ciclismo (CYC n = 11) Controllo (CON, n = 11)</p>	<p>CYC: 40 – 50 min, 3 gg/ sett x 8 sett. Carico progressivo (resistenza della pedalata o durata)</p> <p>SSG: rugby modificato (10 min x 4, intervallati da 2 min di recupero passivo) 3 gg sett x 8 sett. Carico progressivo (aumento durata, dimensioni del campo, regole, comandi e numero giocatori)</p> <p>CON: mantenimento delle normali abitudini (stile di vita ed alimentazione) documentato da un diario</p>	<p>Influenza di un programma di 8 settimane sui Marker sistemici pro-infiammatori (CRP, IL-6, IL-1<math>\beta</math>, TNF-<math>\alpha</math>, leptina) anti-infiammatori (IL-10, IL-1ra, adiponectina).</p>	<p>CRP: Decremento significativo in SSG (p= 0.008) e CYC (p= 0.02) ma non in CON (p = 0.94); differenza significativa tra i gruppi sottoposti all'esercizio e CON (p &lt; 0.05). IL-6: Decremento significati in SSG (p= 0.002) ma non in CYC (p= 0.05) e CON (p=0.27); differenza significativa tra SSG e CON. Leptina: decremento significativo in SSG (p=0.014) ma non in CYC (p = 0.96) e CON (p= 0.46); differenza significativa tra SSG e CON. TNF<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, IL-10, IL-1ra e adiponectina: Nessun cambiamento significativo per (P &gt; 0.05).</p>
Sloan (2007)	<p>61 soggetti (51 F, 10 M) sedentari (20-45 anni).</p> <p>Attività aerobica ad intensità alta (H, n=31) o attività aerobica moderata (M, n=30)</p>	<p>H: Attività aerobica a scelta (cyclette, tapis-roulant, ellittica) sotto supervisione. 40-55 min (di cui 10-15 min warm-up e cool down). 4/sett x 12 sett. Alta intensità ed incremento graduale: Sett 1-2: 55–60% FCmax; Sett 3-4: 65–75% FCmax; Sett 5-12: 75–80% FCmax.</p> <p>M: Attività aerobica a scelta (cyclette, tapis-roulant, ellittica) sotto supervisione. 40-55 min (di cui 10-15 min warm-up e cool down). 4/sett x 12 sett. Intensità moderata, senza incremento (Sett 1-12: 55-60% FCmax)</p>	<p>Determinare l'impatto dei training sul TNF prodotto dai monociti in risposta al LPS (lipopolisaccaridi)</p> <p>Campioni di sangue prelevati prima del trial ed almeno 1 giorno dopo l'ultima sessione di esercizio</p>	<p>Rispetto al baseline la risposta del TNF indotta da LPS è diminuita in H [t (363)= -0.31, P&lt;0.001] ma non in M [t(363)= -0.04, P&gt;0.05]. Questa risposta non è influenzata da sesso, età e BMI.</p>

Weng (2013)	<p>30 uomini sedentari</p> <p>HIIT: training con intervalli ad alta intensità (n = 10, età: 22.3±0.2), MCT (n = 10, età: 22.5±1.0): training ad intensità moderata continua CON: controllo (n=10, età: 22.4±0.9)</p>	<p>HIIT: 6 min (3 min 80% VO2max + 3 min 40% VO2max) × 5 cicli. 5 gg/ sett x 5 sett.</p> <p>MCT: 30 min al 60% VO2max. 5 gg/ sett x 5 sett.</p> <p>CON: mantenimento del proprio stile di vita (nutrizione ed attività fisica)</p>	<p>Cambiamenti basali dopo l'allenamento di 5 settimane e variazioni nella risposta ad un esercizio ipossico (HE, 100W al 12%O2 per 30 min)</p> <p>1) Leucociti e popolazioni linfocitarie (linfociti totali, CD4, CD8, CD4/CD8) 2) Citochine (IFN-γ, IL-4, MPO, IL-6) 3) Biomarker di apoptosi (p-Bcl2; Caspasi-9, caspasi-3) ed autofagia (Bcl-1; Atg-1; Agt-12; LC3-II, LAMP-2) dei CD4.</p> <p>Campioni di sangue prelevati a riposo ed immediatamente dopo HE, sia al baseline che dopo le 5 settimane di intervento.</p>	<p>1) Dopo HIIT, MCT e CON i livelli di leucociti a riposo ed in risposta ad HE rimangono inalterati. 2) Dopo HIIT, sia a riposo che dopo HE aumentano IFN-γ/IL-4 (P&lt;0.05) e diminuiscono IL-4 (P&lt;0.05) ed MPO (p&lt;0.05). Dopo MCT in risposta ad HE aumenta IFN-γ/IL-4 (P&lt;0.05) e diminuisce MPO (p&lt;0.05). In CON Nessun cambiamento significativo. 3) HIIT modifica la risposta ad HE: riduce l'inizio [Agt-1 P&lt;0.05) e Beclin-1 (P&lt;0.05)], l'elongazione [Agt-12 (P&lt;0.05)], la maturazione [LC3-II (P&lt;0.05)], e la fusione [LAMP-2 (P&lt;0.05)] dell'autofagia e potenzia l'inizio [active caspase 9 (P&lt;0.05)] e l'esecuzione [active caspase 3 (P&lt;0.05)] dell'apoptosi. Decremento in mTOR (P&lt;0.05) e phospho-Bcl-2 (P&lt;0.05). Entrambi gli allenamenti aumentano AO staining (P&lt;0.05) e deprimono l'esposizione di PS (P&lt;0.05). A riposo, HIIT aumenta l'espressione di Agt-12 (P&lt;0.05) e LC3-II (p&lt;0.05) e LAMP-2 più di MCT.</p>
Pizza (1995)	<p>11 uomini, runners allenati. Età: 34.8 +- 7.6</p> <p>Dopo 14 giorni di riduzione (-80%) del proprio normale allenamento (NT) eseguono, oltre a NT, 8 sedute di corsa su treadmill o pedalata su cicloergometro.</p>	<p>Gruppo 1: per 10 giorni corsa il pomeriggio (100% NT) ed 8 sedute pomeridiane di corsa su treadmill la mattina (ITRT, 100% NT).</p> <p>Gruppo 2: per 10 giorni corsa il pomeriggio (100% NT) ed 8 sedute pomeridiane di pedalata su cicloergometro la mattina (ITCT, 100% NT).</p>	<p>Analisi della conta leucocitaria totale e differenziale (linfociti, neutrofilo, monociti) e numero e percentuale delle popolazioni linfocitarie (CD3+, CD8+, CD16+, CD45+)</p> <p>Campioni di sangue prelevati dopo NT, al baseline (D0), e dopo 5 (D5) e 11 giorni (D11, 13-16 h dopo l'ultimo allenamento).</p>	<p>Tra NT e D0: In entrambi i gruppi riduzioni %CD3+ e %CD8+. Tra D0 e D5: Aumento %CD4+ e riduzione numero di CD8+. In entrambi i gruppi aumento di CD4+/CD8+. Tra D5 e D11: Riduzione % CD4+. Riduzione di CD4+/CD8+ in ITRT. Tra D0 e D11: Riduzione del numero e percentuale di linfociti e del numero di CD3+, CD4+ e CD8+. Riduzione di CD4+/CD8+ in ITRT. A D11: %CD8+ maggiore a ITRT rispetto a ITCT. CD4+/CD8+ maggiore in ITCT rispetto a ITRT.</p>

<p>Tsai 2016</p>	<p>60 uomini sedentari. 0 drop out.</p> <p>HIIT (n=20, età: 23.0 +- 1.7); MICT (n=20, età: 22.1 +- 0.9), Controllo (CTL, n=20, età: 22.5 +- 1.3)</p>	<p>HIIT: 5 cicli di 6 minuti di pedalata su cyclette (3 minuti di sprint all'80% VO2max e 3 minuti di recupero attivo al 40% VO2max). 5 giorni/sett x 6 sett.</p> <p>MICT: 30 minuti di pedalata su cyclette al 60% VO2max. 5 giorni/sett x 6 sett.</p> <p>CTL: Non riceve l'intervento.</p>	<p>Cambiamenti basali dopo l'allenamento di 6 settimane e variazioni indotte dall'allenamento in seguito ad una singola sessione di esercizio ipossico (HE: 30 min, 100 W, 12% O2):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Fenotipi linfocitari</li> <li>2) Contenuto mitocondriale, potenziale di membrana (MP) e matrix oxidant burden (MOB) nei linfociti.</li> <li>3) Respirazione mitocondriale nei linfociti intatti e permeabilizzati: Tasso di consumo di O2 (OCR) legato all'ATP.</li> <li>4) Attività enzimatica della glicolisi e del ciclo di Krebs nei linfociti.</li> <li>5) Biogenesi mitocondriale e fusione / fissione nei linfociti.</li> </ol> <p>Campioni di sangue prelevati a riposo ed immediatamente dopo HE, sia al baseline che dopo le sei settimane di intervento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) HIIT e MICT diminuiscono l'aumento dei linfociti indotto da HE. HIIT aumenta CD28+ (P &lt;0,05) e diminuisce CD57+ (P &lt;0,05) a riposo e dopo HE. MICT aumenta CD28+ (P &lt;0,05) e riduce CD57+ (P &lt;0,05) a riposo. HIIT e MICT non alterano i livelli di CD11a+ CD45RA+ CD45RO+ a riposo e dopo HE. CTL: No cambiamenti significativi a riposo o dopo HE.</li> <li>2) HIIT aumenta il MP mitocondriale dei linfociti a riposo (P &lt;0,05). HIIT e MICT diminuiscono l'inibizione del MP e l'aumento del MOB (P &lt;0,05) HE mediato. Nessun cambiamento indotto da CTL.</li> <li>3) HIIT e MICT aumentano OCR legato all'ATP ed aumentano la capacità di riserva dell'OCR nei linfociti intatti, sia a riposo che dopo HE (P &lt;0,05). HIIT e MICT incrementano la succinato mediata dall'OCR e la capacità di fosforilazione ossidativa (OXPHO) a riposo e diminuiscono l'inibizione C+ M-, P+ G- indotta da HE, S-mediato da OCR e capacità di OXPHO nei linfociti (P &lt;0,05). Nessun cambiamento significativo dopo CTL.</li> <li>4) HIIT e MICT diminuiscono l'incremento di attività di LDH ed il decremento di CS indotti da HE. HIIT e MICT aumentano l'attività SDH linfocitaria a riposo e dopo HE (P &lt;0,05). CTL non varia significativamente questi parametri.</li> <li>5) Nessun cambiamento di phospho-SIRT, PCG-1<math>\alpha</math>, NRF-1 e Tfam e nel rapporto tra Complex IV e II dopo HIIT, MICT e CTL. HIIT ed MICT ma non CTL diminuiscono mitofusina e DRP-1 (P &lt;0,05) ed aumentano il rapporto di mitofusina e DRP-1 nei linfociti a riposo e dopo HE (P &lt;0,05).</li> </ol>
------------------	--	--	---	--

Lira 2017	<p>30 uomini attivi non obesi. Età: = 26,36 ± 4,19</p> <p>Esercizio continuo (SST, n= 10), Intermittente (HIIT, n= 10), Controllo (n= 10)</p>	<p>SST: warm up di 5 min (50% MAS) + 5 km di corsa su treadmill al 70% MAS. 3/sett x 5 sett.</p> <p>HIIT: warm up di 5 min (50% MAS) + 5 km corsa su treadmill al 100% MAS per 1 min ed 1 min di recupero passivo. 3/sett x 5 sett.</p> <p>Controllo: mantenimento del proprio stile di vita (attivo)</p>	<p>Effetto di una singola seduta e dell'allenamento sui livelli plasmatici di IL-6, TNF alfa, IL-10.</p> <p>Campioni di sangue prelevati prima dell'esercizio (dopo una notte di digiuno e dopo 1 ora di riposo post-colazione) ed al termine dell'esercizio (a 0, 30 e 60 min). La stesse misurazioni sono effettuate prima e dopo le 5 settimane di allenamento.</p>	<p>SST ed HIT attenuano l'incremento di IL-10 indotto dalla sessione acuta di esercizio. Nessun effetto dei training su IL-6 e TNF-α.</p>
Bartlett2017	<p>27 individui (18 donne 9 uomini) inattivi (età: 43 ± 11 anni).</p> <p>Allenamento su cyclette: 14 HIIT (High-intensity interval training) 13 MICT (Moderate-intensity continuous training)</p>	<p>HIT: Lezione di gruppo supervisionata 18-25 min. 3/sett x 10 sett. 5 minuti di riscaldamento seguiti da sprint di 15-60 sec (&lt;90% FRmax) intervallati da 45-120 sec di recupero attivo.</p> <p>MICT: Lezione di gruppo supervisionata. 30 - 45 min (70% FRmax) 3/sett x 10 sett. Anche 2 sedute domiciliari.</p>	<p>Campioni prelevati al baseline ed almeno 48 ore dopo l'ultima sessione di esercizio.</p> <p>Valutazione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentrazioni di citochine pro-infiammatorie (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-17, TNFα, CRP, GM-CSF ) e anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, IL-13);</li> <li>- Conta di leucociti, neutrofilii, linfociti e monociti</li> <li>- Fagocitosi di E.coli da parte di neutrofilii e monociti;</li> <li>- Produzione di radicali liberi (ROS) in risposta ad E.coli da parte di neutrofilii e monociti.</li> <li>- Espressione di TLR2, TLR4 e CD16 su neutrofilii e monociti;</li> <li>- Percentuali di popolazioni monocitarie ed espressione di TLR2 e TLR4 in ciascuna di queste popolazioni</li> </ul>	<p>Nessuna differenza (p&gt;0.05) nelle citochine pro-infiammatorie o anti-infiammatorie né dei leucociti, neutrofilii, linfociti e monociti.</p> <p>Neutrofilii: In entrambi i gruppi aumenta significativamente la fagocitosi (HIIT p = 0.023, MICT p = 0.049) e la produzione di ROS (HIIT p = 0.03, MICT p = 0.004).</p> <p>Monociti: in entrambi i gruppi aumenta la fagocitosi (HIIT p = 0.005, MICT (p = 0.002) ma non la produzione di ROS (p &gt; 0.05); tuttavia aumenta la % di monociti che producono ROS (HIIT p = 0.03, MICT p = 0.006).</p> <p>Nessuna differenza tra gruppi per questi outcome.</p> <p>Nessuna differenza nell'espressione di TLR2, TLR4 e CD16 su neutrofilii e monociti (p &gt; 0.05).</p> <p>Percentuali di popolazioni monocitarie: Incremento %CD14+/CD16 (HIIT p = 0.008, MICT (p = 0.024). Riduzione %CD14+/CD16int in entrambi i gruppi (p &lt; 0.05). Riduzione %CD14+/CD16bright in HIIT (p = 0.031) ma non in MICT (p = 0.071).</p>

<p>Hovanloo (2013)</p>	<p>16 soggetti (8M, 8F) attivi (almeno una attività per 2/3 volte a settimana) Età= 25 ± 1,69</p> <p>Esercizio aerobico continuo (CET, n=8), Sprint training (SIT, n=8)</p>	<p>CET: Esercizio aerobico continuo su cicloergometro a power output di 65% VO2 max. Incremento nella durata (90-120 min). 3/sett x 2 sett.</p> <p>SIT: 30 sec di Sprint massimali su cicloergometro con resistenza del 7.5% della massa corporea. Incremento nel numero di sprint (4-6) con 4 minuti di recupero passivo. 3/sett x 2 sett.</p>	<p>Analisi della conta leucocitaria totale, CRP, IL-10, IL-6.</p> <p>Raccolta di campione di sangue, 24h prima della prima sessione di esercizio, 48 ore dopo l'ultima sessione di esercizio.</p>	<p>Conta leucocitaria: decremento significativo (p=0.03) nel gruppo CET. Nessun effetto significativo su CRP, IL-10, IL-6.</p>
------------------------	---	---	---	--

**TABELLA 4: Esercizio aerobico vs Esercizio anaerobico/rinforzo**

Studio	Popolazione	Intervento	Outcome	Risultati a lungo termine
Donges2013	47 uomini sedentari (età: 40-65)  - (ET) n = 13 Allenamento di endurance (40-60 min di ciclismo) - (RT) n = 13 Allenamento di resistenza - (CET) n = 13 Allenamento combinato = 50% RT e 50 ET - (CON) n = 8, Controllo.	Intervento supervisionato di 12 settimane (3gg/sett): - ET: 40 – 60 min su cicloergometro ed ellittica al 75%- 80% FCmax - RT: 10 esercizi, 8 – 10 rip al 75%- 80% 1RM x 3 – 4 serie - CET: 10 esercizi 8 – 10 rip al 75%- 80% 1RM x 1.5 – 2 serie + 20 – 30 min su cicloergometro ed ellittica al 75%- 80% FCmax  CON: mantenimento della propria dieta e del proprio livello di attività fisica per 12 settimane.	Campioni di sangue prelevati al baseline ed al termine dell'allenamento per valutare i livelli di CRP, TNF-a, TNF-R1, TNF-R2, IL-6, IL-6R, IL-1ra.	IL-6 and TNF-a sono ridotte dopo ET, RT e CET (p < 0.05); solo EET determina un incremento di TNF-R2 (p < 0.05). Nessuna variazione nel gruppo controllo (p > 0.05). CRP, TNF-R1, IL-6R, a IL-1ra non variano in alcun gruppo (p > 0.05).
Loria-kohen2013	119 partecipanti (73 F, 46 M) sovrappeso (25<BMI<30) di età compresa tra i 18-50 anni. 35 drop-out.  Training di rinforzo e dieta (S, n = 30); Training di endurance e dieta (E, n=30), Training combinato e dieta (SE, n = 30); Dieta e raccomandazioni di attività fisica (D, n =29)	S: Dieta e programma supervisionato di 3/sett x 22 sett. Circuito di 8 esercizi (shoulder press, squat, barbell row, lateral split, bench press, front split, biceps curl, French press). Intensità progressivamente crescente: 2-3 serie di 15 rip x esercizio al 50-60% 15RM. Pause tra serie: 5 minuti.  E: 3/sett x 22 sett. Dieta e Programma supervisionato di bike o cross trainer con intensità progressivamente crescente: 50-60% HRR (51-64 min).  SE: Dieta e Programma supervisionato di 3/sett x 22 sett. cicloergometro, treadmill o cross trainer e 15 rip di: squat, rowing machine, bench press e front split.  D: 22 settimane di dieta (Riduzione dell'apporto energetico del 25%) e raccomandazione di attività fisica (come da linee guida ACSM).	Marker infiammatori plasmatici (TNF-a, IL-6, leptina e CRP) al baseline e dopo 22 settimane di intervento.	Leptina: riduzione significativa nei gruppi S, E, SE. Nessun cambiamento nel gruppo D. Differenze significative tra gruppi S-D (-6.70 +- 1.89 vs. -0.86 +- 1.78 pg/ml, P = 0.011); E-D (-3.33+- 2.17 vs. -0.86 +- 1.78 pg/ml, P=0.016). Unendo i soggetti dei 4 gruppi la concentrazione di TNF-a e CRP diminuisce dopo le 22 settimane (P<0.05; P<0.05). Nessun cambiamento significativo nella concentrazione di IL-6.

Donges2010	102 soggetti sedentari (45 uomini, 57 donne)  Resistance Training (RT, n=35), Training aerobico (AT, n=41) o Gruppo controllo (CG, n=26).	Esercizio supervisionato per 10 settimane: - RT: Training con carichi progressivi: 5-7 esercizi (da 2 serie x 10 rip a 3 serie da 8 rip, dal 70 al 75% di 1RM) - AT: Carico progressivo: 30-50 minuti su cicloergometro al 70-75% FCmax.  CG: mantenimento del proprio stile di vita (attività fisica, alimentazione)	Variazioni di CRP e IL-6 dopo il protocollo di 10 settimane. Campioni prelevati al baseline ad al termine del trial (dopo almeno 4 giorni dall'ultima sessione di esercizio)	Nessuna variazione nella concentrazione basale di IL-6 nei 3 gruppi (p>0.05). Decremento di CRP nel gruppo RT (32.7% +/- 27.2%, P < 0.05) e trend di riduzione nel gruppo AT (16.1 +/- 39.7%; P = 0.06).
Libardi 2012	47 uomini sedentari (43 - 54 anni).  Allenamento di endurance (ET, n=12), di resistenza (RT, n=11), combinato (CT = RT + ET, n = 11), e gruppo controllo (CON, n=13)	ET: Cammino/corsa su pista d'atletica al 55-85% del VO2 di picco con incremento dei tempi e delle intensità nelle ultime 8 settimane. 60 minuti, 3/sett x 16 sett  RT: 8 esercizi di forza per gambe, tronco e braccia. 60 minuti. 3/sett x 16 sett. Settimane 1-8: 3 serie x 10 RM con 30 sec di riposo tra le serie. Settimane 9-12: 3 serie x 8 RM con 90 sec di riposo tra serie.  CT: 6 esercizi (10 RM per 3 serie con 60 sec di pausa tra le serie) + 30 minuti di corsa. 60 minuti, (30 E, 30R) 3/sett x 16 sett. Dopo 8 settimane: incremento intensità di corsa ed esercizi (8 RM per 3 serie con 90 sec di pausa tra le serie)  CON: Mantenimento Normale attività	Effetto dei vari tipi di allenamento sulle concentrazioni sistemiche di TNF-a; IL-6, CRP  Campione di sangue prelevato prima del trial e 7 giorni dopo la fine dell'allenamento	No differenze significativi nei livelli di TNF-a, IL-6, and CRP prima e dopo l'allenamento e tra i diversi gruppi.
Shahram2016	30 giovani donne inattive e sovrappeso (BMI > 25)  Allenamento di endurance (ET), allenamento di rinforzo (RT) o controllo.	ET: Allenamento di 20 min con intensità e distanza progressivamente crescente (da 1600 m a 60-65% FC fino a 3200 m al 70-75% FC). 20 minuti, 3/sett x 12 sett.  RT: Circuito di 11 stazioni. In ogni stazione 4 serie da 12 ripetizioni (al 50-60% di 1 RM). 3/sett x 12 sett.  Controllo: Nessun esercizio	Variazioni plasmatiche di IL-6, TNF $\alpha$ , IL-10.  Campioni di sangue prelevati al baseline ed al termine delle 12 settimane.	ET e RT riducono IL-6 e TNF $\alpha$ ed aumentano IL - 10 rispetto al controllo. Non ci sono differenze significative fra RT e ET.

Salamat 2016	<p>43 uomini sedentari sovrappeso Età = 23,7 ± 3,3.</p> <p>Training di Endurance (E, n=11), di rinforzo (S, n=11), combinato (SE, n=11), Controllo (n=10)</p>	<p>Programma di 22 sett (3/sett):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- E: 20 min di corsa al 45-50% FCris. Incremento progressivo ogni settimana (ultima sett. 33 min al 75-80% FCris).</li> <li>- S: circuito di 9 esercizi, 3 serie da 8-12 rip al 50% di 1RM, recupero tra serie di 1-2 min. Incremento progressivo del carico (ultima settimana 3 serie da 6-8 rip al 85% di 1RM, recupero tra serie di 4-5 minuti).</li> <li>- SE: rinforzo o endurance a settimane alterne.</li> </ul> <p>- Controllo: nessun intervento</p>	<p>Analisi di IL-6, IL-1 beta, TNF alfa.</p> <p>Raccolta di campione di sangue 2 giorni prima dell'inizio del trial e e 72 ore dopo l'ultima sessione di esercizio.</p>	<p>IL-6 e IL-1beta: Decremento significativo nel gruppo endurance e nel gruppo combinato. Differenza significativa tra gruppo endurance e gruppo di rinforzo per IL-6.</p> <p>TNFalfa: nessuna variazione significativa intra o intergruppo.</p>
Mogharnasi (2017)	<p>36 uomini non allenati, Età = 20,45 ± 1,2 anni.</p> <p>Endurance (E, n=12), rinforzo (S, n=12) o controllo (C, n=12)</p>	<p>Programma di 8 sett (3gg/sett)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- E: corsa su treadmill. Incremento progressivo durante le settimane (16-30 min al 65-80% FCmax).</li> <li>- S: Esercizio di rinforzo per i gruppi muscolari principali Intensità progressiva (1RM rivalutato la 2°, la 4° e la 6° settimana) 3 serie x 8-10 rip al 60-80% di 1 RM, con 2 minuti di riposo fra le serie.</li> </ul> <p>- C: Nessun intervento</p>	<p>Analisi di sICAM-1, IL-6, hsCRP</p> <p>Raccolta di campione di sangue 24 ore prima della prima sessione di esercizio e 48 ore dopo la fine dell'allenamento.</p>	<p>Nessuna differenza inter o intragruppo nei marker infiammatori indagati.</p>
Horne (1997)	<p>45 soggetti (18F, 27M) fisicamente attivi ma che non hanno svolto allenamenti negli ultimi 6 mesi. Età = 22,3 ± 3,3</p> <p>Endurance (E, n= 11) Rinforzo (S, n= 10) Combinato ( + E, n=13) Controllo (C, n = 10)</p>	<p>Programma di 12 sett (3gg/sett)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- E: 2 sessioni/sett: Cicloergometro ad intensità pari alla soglia ventilatoria. Incremento. Incremento progressivo della durata (30-42 min).</li> <li>1 sessione: Interval training (3 min al 90% VO2max e 3 minuti di recupero attivo), Incremento progressivo nel numero di serie (4-7)</li> <li>- S: Esercizi con macchine e a corpo libero per i gruppi muscolari principali</li> <li>- S+E: 6 giorni a settimana, alternando allenamento endurance e rinforzo.</li> </ul> <p>C: nessun intervento</p>	<p>Livelli plasmatici di TNF α.</p> <p>Raccolta di campioni di sangue prima dell'allenamento, a 6 e 12 settimane di allenamento (dopo 48-72 h dall'ultima sessione di esercizio).</p>	<p>In E, Aumento significativo di TNFα dopo 6 settimane ma decresce significativamente dopo 12 settimane. I valori dopo 12 settimane restano , ma comunque mantenendo un valore più elevato rispetto al tempo 0.</p> <p>A 6 e 12 settimane livelli di TNFα nelle donne sono superiori a quelli degli uomini e delle donne di tutti gli altri gruppi.</p>

Hack (1997)	<p>34 uomini non allenati Età: 23,39 ± 0,8. 4 drop out.</p> <p>Allenamento aerobico (AET, n =10), allenamento Anaerobico (ANT, n= 10), Controllo.</p>	<p>AET: 3gg/sett x 8 sett. Corsa per 40-60 min al 60-70% VO2 max</p> <p>ANT: 3gg/sett x 8 sett. Ogni settimana 2 sessioni da 60 min di corsa (sprint al 90-100% dell'intensità con 5-8 min di recupero) e una di rinforzo per le gambe</p> <p>Controllo: nessun intervento</p>	<p>Analisi di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucociti, linfociti, PMN, CD3+.</li> <li>- Popolazioni linfocitarie: T helper-inducer (CD3+CD4+),</li> <li>T cytotoxic-suppressor (CD3+CD8+), "naive"</li> <li>T helperinducer (CD3+CD4+CD45RA+)</li> </ul> <p>Raccolta di sangue a baseline, dopo 4 settimane (non nel controllo) e dopo 8 settimane di allenamento, tutti presi dopo 0,5 h di riposo supini).</p>	<p>Leucociti, linfociti e PMN: Decremento (P &lt; 0.001) in ANT dopo 4 settimane, effetto ripristinato a 8 settimane.</p> <p>Popolazioni linfocitarie: CD3+CD4+CD45RA+: ad 8 settimane diminuisce in ANT (p&lt;0.05). CD3+CD8+: decremento dopo 4 settimane in ANT (p&lt;0.05) ed AET (p&lt;0.01), dopo 8 settimane i valori in AET ritornano ai livelli basali mentre quelli di ANT aumentano rispetto al baseline (P &lt; 0.01) e rispetto a CON (P &lt; 0.05). CD3+CD4+: Dopo 8 settimane riduzione significativa nel gruppo ANT rispetto al baseline (p&lt;0.01) e rispetto a CON (p &lt; 0.05). CD4+/CD8+: Ridotto in ANT dopo 8 settimane rispetto al baseline (p&lt;0.01) e rispetto a CON (p&lt;0.05).</p>
-------------	---	--	--	--

# DISCUSSIONE

## Esercizio Aerobico vs Controllo inattivo

L'esercizio aerobico non sembra essere in grado di causare variazioni nella conta totale e differenziale leucocitaria indipendentemente dall'intensità (alta o moderata), dalla durata (range compreso tra i 7 giorni e le 24 settimane) e dal volume totale dell'allenamento (durata delle singole sessioni compresa tra i 15 ed i 30 minuti, volume totale compreso tra i 210 minuti e le 24/30 ore).

Dal momento che tutti gli studi prendono in considerazione uomini sedentari, resta da capire se questi risultati possono essere estesi anche al genere femminile ed a persone con maggiori livelli di fitness.

Anche gli esperti concordano nella mancanza di correlazione tra esercizio cronico e cambiamenti leucocitari a patto che questa misura venga rilevata almeno 24 ore dopo l'ultima sessione di esercizio (Walsh, 2011).

Per quanto riguarda i linfociti, l'aumento riscontrato nello studio di Laperriere suggerisce un miglioramento nella risposta immunitaria: il contemporaneo incremento di CD4 e CD8 è essenziale per mantenere una corretta immunoregolazione, inoltre l'aumento dei CD45RA+CD4+ probabilmente intensifica l'attività litica dei CD8, mentre l'incremento dei CD20 potenzia la funzione umorale. Questi aumenti non sembrano essere legati ad una semplice migrazione dei liquidi corporei ma non è chiaro se siano causati da un reale aumento o dall'aumentato reclutamento dagli organi linfatici alla periferia.

I risultati opposti riscontrati da Rhind (assenza di variazioni nei linfociti T e riduzione dei linfociti B) potrebbero essere dovute alla diversa intensità o durata dei due protocolli.

L'aumento delle cellule NK ed il cambiamento nel pattern recettoriale potrebbe consentire una risposta più rapida e vigorosa ad IL-2, data la maggiore affinità.

La funzionalità dei linfociti NK, ed in particolare la loro attività citotossica (NKCA), è stata indagata anche da una recente revisione sistematica di studi osservazionali ed RCT (Zimmer et al., 2017). I risultati contraddittori emersi nell'associazione tra esercizio cronico ed NKCA sono stati attribuiti alle alterazioni negli ormoni dello stress. Inoltre, dal momento che Nieman e

colleghi hanno dimostrato che il livello di fitness non influenza la conta delle cellule NK, è stata avanzata l'ipotesi secondo la quale gli aumenti di NKCA osservati in soggetti con alti livelli di fitness potrebbero essere dovuti ad una maggiore proporzione di CD56dim nei soggetti allenati. L'esercizio cronico non sembra alterare la risposta proliferativa delle cellule immunitarie in vitro (Mitchell et al., 1996; Rhind et al., 1996) ma potrebbe avere effetti nel mitigare le risposte immunosoppressive mediate dalle singole sessioni di esercizio (Rhind et al., 1996). Questo effetto potrebbe essere causato dalla diminuzione dei livelli circolanti di catecolamine (CAT) o cortisolo nelle persone allenate, poiché è stato dimostrato che la stimolazione del b-adrenorecettore mediata dalle CAT sopprime la proliferazione dei linfociti indotta dal mitogeno.

L'esercizio aerobico influenza anche la funzionalità e la sopravvivenza dei neutrofili poiché provoca un aumento della chemiotassi, della fagocitosi e della capacità aerobica ma anche un incremento del potenziale di membrana mitocondriale, la cui riduzione è stata associata all'apoptosi spontanea (Syu et al., 2011)

I risultati degli studi relativi alla citochine non permettono di giungere a conclusioni univoche. Oltre a parametri legati all'esercizio, la variabilità dei risultati potrebbe essere legata anche alle modalità di misurazione dell'outcome (sede, modalità del prelievo, strumenti di misura utilizzati e tempo intercorso dall'ultima sessione di allenamento) ed alle caratteristiche del campione (genere, età, livello di fitness).

Indipendente dai risultati ottenuti molti studi concordano nell'attribuire un ruolo fondamentale ad IL-6, che risulta infatti la citochina maggiormente indagata.

IL-6 è prodotta dal muscolo-scheletrico e da altre fonti quali il tessuto adiposo, il cervello, il fegato ed i leucociti circolanti. Durante e dopo l'esercizio le concentrazioni sistemiche di IL-6 possono aumentare di oltre 100 volte. L'effetto di IL-6 da una parte induce le cellule immunitarie a produrre IL-1RA e IL-10; dall'altra stimola il rilascio di cortisolo da parte delle ghiandole surrenali.

IL-1RA inibisce le azioni pro-infiammatorie di IL-1, mentre IL-10 è un potente mediatore anti-infiammatorio che limita il danno tissutale indotto dall'infiammazione e downregola le risposte immunitarie adattative attraverso la riduzione dell'espressione di molecole MHC, molecole di

adesione intercellulare 1 (ICAM1) e molecole co-stimolatorie CD80 e CD86 sulle cellule presentanti l'antigene.

Anche il cortisolo è un potente anti-infiammatorio. La sua produzione oltre ad essere indotta da IL-6, viene stimolata anche dall'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che, insieme al sistema nervoso autonomo, coopera nelle risposte neuro-immuno-endocrine. L'attivazione dall'asse HPA in risposta all'esercizio richiede qualche minuto mentre, qualche secondo dopo lo stress, si assiste alla produzione di catecolamine mediate dal sistema simpato-adreno-midollare (Gleeson et al., 2011).

L'ipotesi secondo la quale gli effetti benefici dell'esercizio sono mediati da un ambiente anti-infiammatorio generato da sessioni ripetute di esercizio e conseguenti aumenti di IL-6, sembra essere smentita o comunque ridimensionata dagli studi che non hanno rilevato variazioni, o al più hanno diminuito i livelli di IL-6. Una possibile spiegazione è che IL-6, può avere effetti sia anti-infiammatori che pro-infiammatori a seconda del contesto. L'innalzamento di breve durata potrebbe avere effetti benefici, viceversa l'innalzamento sistemico cronico avrebbe effetti più dannosi che positivi, tanto che IL-6 è un fattore di rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari e bassi livelli di attività fisica sono associati a valori alti di IL-6.

Sapendo che il tessuto adiposo contribuisce al 30% nella produzione circolante di IL-6, tra le teorie proposte per la diminuzione nei livelli basali di questa citochina dopo l'esercizio fisico vi sono la ridotta secrezione di IL-6, secondaria alla riduzione della massa grassa o dell'infiammazione nel tessuto adiposo. Un'altra teoria, supportata dall'aumento dei recettori basali di IL-6 nel muscolo scheletrico dopo allenamenti di endurance, sostiene che l'esercizio, migliorando la sensibilità ad IL-6, potrebbe diminuire la necessità di una sovrapproduzione (Thompson et al., 2009).

## **Confronto tra esercizi aerobici con parametri diversi**

I risultati derivanti da questi studi sembrano confermare, come già sottolineato, che l'esercizio aerobico, indipendentemente dalla tipologia e dalla posologia, non provoca variazioni nella conta leucocitaria.

Probabilmente la riduzione nel numero di leucociti riscontrato da Hovanloo, l'unico trial che sembra contraddire questa osservazione, potrebbe essere dovuto alla mancanza di un controllo inattivo o all'alto livello di fitness dei soggetti al baseline.

L'esercizio però, pur non alterando la conta leucocitaria, sembra migliorare la funzionalità delle cellule immunitarie.

Gran parte degli studi selezionati ha indagato le differenze tra programmi di esercizio continui ad intensità moderata (MIC) ed esercizi intermittenti ad alta intensità (HIT). Quest'ultima modalità di esercizio richiede tempi di allenamento minori, pertanto l'attenzione nei suoi confronti è cresciuta negli anni poiché, secondo le ricerche, la mancanza di tempo è il fattore che più influisce nel limitare la partecipazione all'attività fisica.

Nonostante la radicata credenza secondo la quale l'attività aerobica a media intensità sia in grado di offrire benefici maggiori, sembrerebbe che a parità di volume di allenamento, alcuni parametri funzionali linfocitari siano migliorati in maniera maggiore nei soggetti sottoposti a sessioni di HIT (Tsai et al., 2016; Weng et al., 2013). Questo risultato è rafforzato anche da uno studio in cui minori volumi di HIT hanno la stessa efficacia di volumi maggiori di MIC nel potenziare la funzionalità di neutrofili e monociti (aumento della fagocitosi e rilascio di radicali liberi) (Bartlett et al., 2017).

Sarebbe interessante in futuro cercare di comprendere se la superiorità dell'HIT sulla funzionalità delle cellule immunitarie sia imputabile all'intensità o all'alternanza di periodi di sforzi massimali seguiti da periodi di riposo. In tal senso, contrariamente a quanto aspettato, sappiamo che la funzionalità in vitro dei monociti è ridotta in soggetti sottoposti ad un programma aerobico ad alta intensità ma rimane invariato in seguito ad un allenamento di pari volume ma di intensità moderata (Sloan et al., 2007).

Un altro parametro che potrebbe influire sulla risposta quantitativa delle cellule immunitarie è la tipologia di esercizio (Pizza et al., 1995).

Ad oggi i risultati non consentono di definire il dosaggio e la modalità ottimali per ottenere i migliori cambiamenti in termini di variazioni nei livelli di citochine.

Secondo una recente revisione sistematica di meta-analisi e revisioni sistematiche, indipendentemente dalle differenze microscopiche osservate nelle citochine, il dosaggio

ottimale dell'esercizio dipende dall'outcome clinico di interesse e non esiste una relazione lineare dose-risposta tra attività fisica ed i benefici che essa comporta. Infatti, sebbene siano noti i benefici nel raggiungimento di almeno 150 min/sett di attività moderata-intensa, come raccomandato da molte linee guida internazionali, si deve tenere presente che questo non è il livello minimo richiesto per ottenere gli outcome desiderati. Spesso infatti la relazione tra attività fisica e stato di salute è curvilinea: i maggiori benefici relativi si osservano a dosi più basse di attività (cioè, quando si passa da uno stato inattivo a uno stato più attivo) e spesso si attenuano a volumi più elevati (Warburton & Bredin, 2017).

I risultati della nostra revisione sembrano confermare queste osservazioni: anche volumi inferiori a 150 min/sett, hanno apportato cambiamenti nella funzione immunitaria.

Per quanto riguarda l'intensità dell'esercizio, nonostante la crescente attenzione nei confronti degli allenamenti intervallati ad alta intensità (HIT), ad oggi non è possibile affermare la superiorità dell'HIT sul training moderato ad intensità costante in termini di variazioni nelle citochine, anzi, sembrerebbe vero il contrario (Hajizadeh Maleki et al., 2017).

Probabilmente un altro parametro discriminante è la tipologia di esercizio (Mendham et al., 2012).

## **Esercizio aerobico vs Esercizio anaerobico/rinforzo**

L'unico trial in cui è stato confrontato l'esercizio aerobico con quello anaerobico sembra confermare la credenza secondo la quale l'esercizio di endurance moderato promuove la resistenza alle infezioni, mentre l'esercizio anaerobico provoca l'immunosoppressione.

Gli studi restanti hanno paragonato l'esercizio aerobico con programmi di rinforzo o combinati in termini di variazioni sistemiche di citochine. I risultati ottenuti non permettono di stabilire la superiorità di una modalità di esercizio rispetto all'altra.

## Osservazioni conclusive

I risultati della nostra revisione derivano da una ricerca condotta attraverso 3 importanti banche dati. Oltre ad essere stata condotta in maniera sistematica, la selezione degli articoli è stata effettuata in cieco da due revisori. Inoltre, coerentemente con il quesito della ricerca, sono stati incluse solo le migliori evidenze, ossia articoli il cui disegno di studio fosse controllato e randomizzato. I limiti del nostro elaborato sono da ricondurre principalmente all'esclusione di articoli potenzialmente utili ma scritti in lingua non conosciute dai revisori e dalle criticità metodologiche emersa dall'analisi del rischio di bias. Infatti 30 dei 31 articoli inclusi hanno mostrato un alto o non chiaro rischio di bias in almeno uno dei domini indagati pertanto l'efficacia dell'intervento potrebbe essere stata sovrastimata o sottostimata.

Altri fattori che potrebbero aver influenzato i risultati della ricerca sono una dimensione campionaria non sufficiente per rilevare cambiamenti effettivi o la mancata comparabilità dei dati al baseline.

I trial compresi nella revisione hanno indagato diverse tipologie di esercizio aerobico che sono state somministrate con tempistiche e modalità differenti, questo potrebbe essere uno dei motivi per cui sono stati ottenuti risultati eterogenei.

Per Dhabhar l'esercizio rappresenta una forma di stress per l'organismo ed i fattori chiave che determinano gli effetti sulla risposta immunitaria includono la durata, la somministrazione e la natura dello stress ma anche fattori intrinseci quali il genere, l'età e la genetica del soggetto sottoposto allo stress. E' probabile che i risultati migliori si presentino quando gli aspetti fisici e psicosociali dell'esercizio sono associati a fattori quali l'idoneità, la capacità, il temperamento e la personalità dell'individuo che esegue l'esercizio.

Bisogna inoltre ricordare che anche se uno stressor potenzia o sopprime la funzione immunitaria, sarà l'effetto finale della risposta immunitaria che determina se l'interazione (stress-immunità) provoca effetti benefici o dannosi per la salute (Dhabhar, 2014).

La funzione immunitaria, essendo fondamentale per la sopravvivenza dell'ospite, possiede meccanismi altamente specifici e ridondanti, pertanto una grande sfida nello studio dei cambiamenti indotti dall'esercizio consiste nel determinare l'esistenza di una correlazione tra associazione esistente tra parametri biologici ed effettivi cambiamenti nella funzionalità immunitaria (Walsh, 2011); purtroppo nessuno dei nostri studi ha indagato questa relazione.

Petersen e colleghi sono stati i primi a sostenere che i cambiamenti nelle citochine indotti dall'esercizio potessero avere effetti anti-infiammatori in grado di contrastare obesità e resistenza all'insulina (Petersen & Pedersen, 2005). D'altra parte, non bisogna sovrastimare il ruolo delle citochine nella regolazione dei benefici dell'allenamento poiché, per esempio, camminare a passo svelto non stimola alcun aumento visibile delle citochine circolanti nonostante i numerosi benefici sulla salute che esso comporta (Markovitch et al., 2008; Peake et al., 2015)

Per quanto riguarda il rapporto tra variazioni nei parametri immunitari e gravità/suscettibilità alle malattie, Walsh e colleghi hanno ipotizzato che i cambiamenti siano ininfluenti in individui il cui sistema immunitario funziona perfettamente (100%) ma potrebbero essere determinanti in caso di alterazioni immunitarie causate dall'invecchiamento, dallo stress, dalle patologie o da altri fattori che ne limitano la funzionalità.

## CONCLUSIONI

Secondo i risultati della nostra revisione, che ha preso in considerazione solo studi randomizzati controllati, non è possibile giungere a conclusioni certe. Tuttavia sembra ragionevole affermare che protocolli di esercizio hanno le potenzialità di modificare la funzionalità delle cellule immunitarie, in particolare quella di linfociti, neutrofilo e monociti, indipendentemente dalle variazioni quantitative. Inoltre l'esercizio potrebbe avere un ruolo nel causare variazioni nelle concentrazioni di citochine e dei loro recettori ma ancora resta da chiarire quali siano i meccanismi che ne sono alla base e quali siano le caratteristiche dell'esercizio e degli exercisers necessari per ottenere outcome migliori.

Oltre ai limiti metodologici precedentemente evidenziati, nessuno studio ha correlato le indagini di laboratorio con outcome clinici relativi alla funzionalità immunitaria e solo alcuni hanno valutato se gli effetti sui parametri immunitari sono mantenuti anche a follow-up distanti rispetto al termine dell'allenamento.

Dato l'importante ruolo ricoperto dall'esercizio in termini di prevenzione e cura di moltissime condizioni croniche e/o degenerative, si evidenzia la necessità di ulteriori ricerche per migliorare la comprensione dei meccanismi biologici che ne mediano gli effetti.

## APPENDICI

### Appendice 1: Caratteristiche degli studi esclusi

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: Valutazione risk of bias

Studio	Tsai 2016	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Low risk	Tutti i soggetti terminano il trial e sono inclusi nelle analisi (Cit "participant compliance rates for the three interventions were 100%. All subjects completed the exercise intervention and/or tests at the beginning of the present study and after 6 weeks in the three groups.")
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti gli outcome descritti
Other biases	Low risk	Non sono state individuate fonti di bias

Studio	Robins 2015	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	High risk	Alta percentuale di soggetti persi al follow-up (33/96 = 34%) ed assenza di analisi intention-to-treat.
Reporting bias	High risk	Non sono riportati tutti i dati descritti nella sezione metodi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate fonti di bias

Studio	Hajizadeh Maleki 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"Randomization was performed by random number generation"
Selection bias: allocation concealment	Low risk	"Group assignment was placed in a sealed envelope, which was opened by the study coordinator at the time of randomization"
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Low risk	19/280 soggetti non sono inclusi nelle analisi. La percentuale è bassa ed i motivi dell'esclusione sono riportati nella flow-chart.
Reporting bias	Low risk	Dati completi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Buyukyazi 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Attrition bias	Low risk	Tutti i soggetti vengono analizzati al termine del trial.
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione metodi
Other biases	High risk	All'inizio del trial i partecipanti scelgono se appartenere al gruppo controllo o al gruppo di intervento. Questi ultimi vengono poi assegnati in maniera randomizzata a due diverse modalità di esercizio.

Studio	Allen 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	Cit: "randomly allocated to their respective groups by an independent consultant via de-identified numerical selections"
Selection bias: allocation concealment	Low risk	Cit: "randomly allocated to their respective groups by an independent consultant via de-identified numerical selections"
Performance bias	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Attrition bias	Low risk	Anche se ci sono dei dati mancanti è non stata fatta un'analisi intention to treat, le percentuali di partecipanti esclusi sono basse e simili tra gruppi ed è riportata la flow-chart che ne indica i motivi dell'esclusione ("unrelated illness").
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione metodi
Other biases	High risk	Alcuni soggetti sono stati riallocati perchè non volevano partecipare ai loro gruppi di appartenenza.

Studio	Bartlett 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	L'autore del trial rimanda ad un altro studio in cui è specificato che "were stratified into sub-groups according to gender, age (under/over 40 years) and BMI (under/over 27 kg.m-2). Within each sub-group subjects were then placed into pairs with one member from each pair randomly assigned to either HIT or MICT"
Selection bias: allocation concealment	Unclear	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Attrition bias	Unclear	Non è specificato il numero di soggetti che portano a termine il trial e su quanti di questi sono state condotte le analisi.
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione metodi
Other biases	High risk	Gruppo di soggetti inclusi a partire da uno studio più grande (27/90). Non sono chiare le modalità con le quali sono stati scelti i partecipanti.

Studio	Tartibian 2015	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"Randomization was performed by random number generation"
Selection bias: allocation concealment	Low risk	"group assignment was placed in a sealed envelope, which was opened by the study coordinator at the time of randomization"
Performance bias:	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias:	Low risk	Non è chiara la cecità degli esaminatori ma gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias:	Low risk	6/34 partecipanti sono stati esclusi dalle analisi. I motivi dell'esclusione sono riportati e sono uguali nei due gruppi, pertanto l'autore non ritiene che rappresenti un rischio di bias.
Reporting bias:	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Donges 2013	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori, i partecipanti non sono in cieco (After pre-screening and recruitment, all study participants attended an information seminar where all procedures were explained and discussed [...]. Participants then attended a familiarization session where all aspects of testing and training were explained, demonstrated, and rehearsed.). Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial.
Reporting bias	Low risk	Non sono riportati tutti i dati.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Weng 2013	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias	Low risk	"their compliance rates to the three interventions were 100%" Tutti i soggetti terminano lo studio e vengono analizzati.
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Mendham 2014	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Low risk	1/33 partecipanti escluso dalle analisi a causa di un infortunio. Secondo gli autori questo dato non indice significativamente sul rischio di bias.
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Loria-kohen2013	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	High Risk	Alta percentuale di soggetti non inclusi nelle analisi (35/119)
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Donges 2010	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	I partecipanti non sono in cieco ("Subjects attended an information and a familiarization session in which all details of testing and training procedures were explained") e non specificata la cecità dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che iniziano e terminano il trial.
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	High risk	"approximately 80% of subjects were randomly assigned to the respective groups; however, approximately 20% of subjects were assigned to a group according to a combination of either specific group preference or matching of pretraining IL-6 and CRP concentration"

Studio	Thompson2010	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Low risk	"randomly allocated to one of two groups using a sealed envelope. The envelopes were numbered with the sequence generated and known only by a third party."
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	High risk	Alta percentuale di partecipanti non inclusi nelle analisi (13/54).
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias

Studio	Lund 2011	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Libardi 2012	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Sloan 2007	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	"Data collection staff were blind to group assignment"
Attrition bias	High risk	Alta percentuale di soggetti non inclusi nelle analisi (16/61), inoltre la partecipazione ad entrambi le analisi (baseline e follow up) viene ricompensata con 300\$. Un tasso di aderenza maggiore del 90% viene ricompensata con una sessione gratuita con un personal trainer ed un abbonamento di due mesi in palestra.
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	High risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias

Studio	Syu 2011	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità degli ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias:	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione materiali e metodi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Mitchell 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori, gli autori non ritengono che possa costituire un rischio di bias.
Attrition bias:	High risk	2/23 partecipanti non terminano il trial. Anche se la percentuale è bassa (8.7%) e sono esplicitate le motivazioni dell'esclusione, non è stata eseguita un'analisi intention-to-treat ed inoltre l'aderenza al programma ed alla analisi viene ricompensata con del denaro.
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione materiali e metodi
Other biases	High risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Rhind 1996	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Sono riportati tutti i dati descritti nella sezione materiali e metodi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Shahram 2016	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	High risk	Dati mancanti (adiponectina).
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Lira 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Salamat 2016	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Jaromi 2014	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Maleki 2017	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"Randomization using random number generation was used to assign patients to intervention groups"
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias: blinding of study participants and personnel	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment	Low risk	Non specificato. L'autore non ritiene che questo possa influire sul rischio di bias.
Attrition bias: incomplete outcome data	Low risk	Alcuni partecipanti sono stati persi al follow-up ma sono indicate le motivazioni e le percentuali di drop-out sono basse.
Reporting bias: selective reporting	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias

Studio	Mogharnasi (2017)	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Low risk	"Simple randomization method"
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Hovanloo 2013	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei ricercatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori e dei partecipanti. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che iniziano e terminano il trial.
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono stati rilevate ulteriori fonti di bias.

Studio	Zar 2010	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	High risk	Non vengono riportati i livelli della P nei risultati.

Studio	Hack 1997	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	High risk	"34 subjects were recruited (during March to May), but because of injury and noncompliance four volunteers had to be excluded from the study". Secondo gli autori il rischio di bias è elevato poiché la percentuale di esclusi, pur non essendo alta (16%) è causata da infortuni.
Reporting bias	High risk	Alcuni dati non sono mostrati, altri sono persi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Pizza 1995	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	High risk	Nella discussione vengono citati vari "unpublished data"
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

Studio	Laperriere 1994	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	High risk	Sono presenti delle discordanze tra i valori espressi in tabella, nei risultati e nell'abstract.

Studio	Horne 1997	
Bias	Author's judgement	Support for judgement
Selection bias: random sequence allocation	Unclear risk	La modalità di randomizzazione non è specificata.
Selection bias: allocation concealment	Unclear risk	Il nascondimento dell'allocazione non è specificato.
Performance bias	Low risk	Non specificata la cecità dei partecipanti e dei ricercatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Detection bias	Low risk	Non specificata la cecità degli esaminatori. Secondo gli autori in questo tipo di studio non costituisce una fonte di bias.
Attrition bias	Unclear risk	Non specificato il numero di partecipanti che terminano il trial
Reporting bias	Low risk	Dati completi.
Other biases	Low risk	Non sono state individuate ulteriori fonti di bias.

## BIBLIOGRAFIA

- Allen, N. G., Higham, S. M., Mendham, A. E., Kastelein, T. E., Larsen, P. S., & Duffield, R. (2017). The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(6), 1249–1256. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3613-1>
- Bartlett, D. B., Shepherd, S. O., Wilson, O. J., Adlan, A. M., Wagenmakers, A. J. M., Shaw, C. S., & Lord, J. M. (2017). Neutrophil and Monocyte Bactericidal Responses to 10 Weeks of Low-Volume High-Intensity Interval or Moderate-Intensity Continuous Training in Sedentary Adults. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2017/8148742>
- Buyukyazi, G., Ulman, C., Çelik, A., Çetinkaya, C., Şişman, A., Çimrin, D., ... Kaya, D. (2017). The effect of 8-week different-intensity walking exercises on serum hepcidin, IL-6, and iron metabolism in pre-menopausal women. *Physiology International*, *104*(1), 52–63. <https://doi.org/10.1556/2060.104.2017.1.7>
- Cano RLE, L. H. (2013). *Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Chapter 5: Introduction to T and B lymphocytes* (E. R. U. P. 2013 J. 18., ed.). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the Immune Response. *J Allergy Clin Immunol.*, *125*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>. Overview
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunologic Research*, *58*(2–3), 193–210. <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8517-0>
- DONGES, C. E., DUFFIELD, R., & DRINKWATER, E. J. (2010). Effects of Resistance or Aerobic Exercise Training on Interleukin-6, C-Reactive Protein, and Body Composition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *42*(2), 304–313. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181b117ca>
- Donges, C. E., Duffield, R., Guelfi, K. J., Smith, G. C., Adams, D. R., & Edge, J. A. (2013). Comparative effects of single-mode vs. duration-matched concurrent exercise training on body composition, low-grade inflammation, and glucose regulation in sedentary, overweight, middle-aged men. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *38*(7), 779–788. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0443>
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(9), 607–610. <https://doi.org/10.1038/nri3041>
- Hack, V., Weiss, C., Friedmann, B., Suttner, S., Schykowski, M., Erbe, N., ... Droge, W. (1997). Decreased plasma glutamine level and CD4+ T cell number in response to 8 wk of anaerobic training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *272*(5), E788–E795. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.5.e788>
- Hajizadeh Maleki, B., Tartibian, B., & Chehrizi, M. (2017). The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: A randomized controlled trial. *Reproduction*, *153*(2), 157–174. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0318>

- Horne, L; Bell, G; Fisher, B; Warren, S. J.-W. (1997). Interaction between cortisol and tumour necrosis factor with concurrent resistance and endurance training. *Clinical Journal of Sport Medicine*, 7, 245–251.
- Hovanloo, F; Arefirad, T; Ahmadizad, S. (2013). Effects of sprint interval and continuous endurance training on serum levels of inflammatory biomarkers. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 12(1), 1–5. Retrieved from <http://www.jdmdonline.com/content/12/1/22%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=2013526942>
- Jahromi, A. S., Zar, A., Ahmadi, F., Krusturup, P., Ebrahim, K., Hovanloo, F., & Amani, D. (2014). Effects of Endurance Training on the Serum Levels of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  and Interferon- $\gamma$  in Sedentary Men. *Immune Network*, 14(5), 255. <https://doi.org/10.4110/in.2014.14.5.255>
- John Wherry D, M. E. (2016). *Viral Pathogenesis: From Basics to Systems Biology* (Third Edit).
- LaPerriere, A., Antoni, M., Ironson, G., Perry, A., McCabe, P., Klimas, N., ... Fletcher, M. (2008). Effects of Aerobic Exercise Training on Lymphocyte Subpopulations. *International Journal of Sports Medicine*, 15(S 3), S127–S130. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1021127>
- Lewis, D. E., & Blutt, S. E. (2019). Organization of the Immune System Dorothy. In *Clinical Immunology* (Fifth Edit, Vol. 1). <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00009-0>
- Libardi, C. A., De Souza, G. V., Cavaglieri, C. R., Madruga, V. A., & Chacon-Mikahil, M. P. T. (2012). Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(1), 50–56. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318229d2e9>
- Lira, F. S., dos Santos, T., Caldeira, R. S., Inoue, D. S., Panissa, V. L. G., Cabral-Santos, C., ... Monteiro, P. A. (2017). Short-term high- and moderate-intensity training modifies inflammatory and metabolic factors in response to acute exercise. *Frontiers in Physiology*, 8(OCT), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00856>
- Loria-Kohen, V., Fernández-Fernández, C., Bermejo, L. M., Morencos, E., Romero-Moraleda, B., & Gómez-Candela, C. (2013). Effect of different exercise modalities plus a hypocaloric diet on inflammation markers in overweight patients: A randomised trial. *Clinical Nutrition*, 32(4), 511–518. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.10.015>
- Lund, A. J. S., Hurst, T. L., Tyrrell, R. M., & Thompson, D. (2011). Markers of chronic inflammation with short-term changes in physical activity. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 43(4), 578–583. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181f59dc4>
- Markovitch, D., Tyrrell, R. M., & Thompson, D. (2008). Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. *Journal of Applied Physiology*, 105(1), 260–265. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00096.2008>
- Medina, K. L. (2016). Overview of the immune system. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 133). <https://doi.org/10.1201/b13424>
- Mendham, A. E., Coutts, A. J., & Duffield, R. (2012). The acute effects of aerobic exercise and modified rugby on inflammation and glucose homeostasis within Indigenous Australians. *European Journal of Applied Physiology*, 112(11), 3787–3795. <https://doi.org/10.1007/s00421->

- Mendham, A. E., Duffield, R., Marino, F., & Coutts, A. J. (2014). Small-sided games training reduces CRP, IL-6 and leptin in sedentary, middle-aged men. *European Journal of Applied Physiology*, *114*(11), 2289–2297. <https://doi.org/10.1007/s00421-014-2953-3>
- Mitchell, J. B., Paquet, A. J., Pizza, F. X., Starling, R. D., Holtz, R. W., & Grandjean, P. W. (1996). The effect of moderate aerobic training on lymphocyte proliferation. *International Journal of Sports Medicine*, *17*(5), 384–389. <https://doi.org/10.1055/s-2007-972865>
- Mogharnasi, M., Cheragh-Birjandi, K., Cheragh-Birjandi, S., & TaheriChadorneshin, H. (2017). The effects of resistance and endurance training on risk factors of vascular inflammation and atherogenesis in non-athlete men. *Interventional Medicine and Applied Science*, *9*(4), 185–190. <https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.36>
- Nunan, D., Aronson, J., & Bankhead, C. (2018). Background to attrition bias. *BMJ Evidence-Based Medicine*, *23*(1), 21–22. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2017-110883>
- Peake, J. M., Gatta, P. Della, Suzuki, K., & Nieman, D. C. (2015). Cytokine expression and secretion by skeletal muscle cells: Regulatory mechanisms and exercise effects. *Exercise Immunology Review*, *21*(32), 8–25.
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, *25*, 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, *98*(4), 1154–1162. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00164.2004>
- Pizza, F.X.; Flynn, MG; Sawyer, T; Brolinson, PG; Starling RD; Andres, F. (1995). Run training versus cross-training: effect of increased training on circulating leukocyte subsets. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *27*, 355–362.
- Porcelli, S. A. (2017). Innate immunity. In *Chapter 17 - Innate Immunity*. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5774-0\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-5774-0_16)
- Rhind, S. G., Shek, P. N., Shinkai, S., & Shephard, R. J. (1996). Effects of moderate endurance exercise and training on in vitro and IL-2 receptor expression. *European Journal of Applied Physiology*, *74*, 348–360.
- Robins, J. L., Elswick, R. K., Sturgill, J., & McCain, N. L. (2016). The effects of Tai Chi on cardiovascular risk in Women. *American Journal of Health Promotion*, *30*(8), 613–622. <https://doi.org/10.4278/ajhp.140618-QUAN-287>
- Salamat, K. M., Azarbayjani, M. A., Yusof, A., & Dehghan, F. (2016). The response of pre-inflammatory cytokines factors to different exercises (endurance, resistance, concurrent) in overweight men. *Alexandria Journal of Medicine*, *52*(4), 367–370. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2015.12.007>
- Schulz, K., & Grimes, D. (2002). Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *LANCET*, *359*, 781–785.

- SHAHRAM, S; ELHAM, Y; ABDOLALI, B. (2016). THE EFFECT OF ENDURANCE AND RESISTANCE TRAINING ON INFLAMMATORY CYTOKINES IN SEDENTARY YOUNG WOMEN. *Acta Medica Mediterranea*, 32.
- Sloan, R. P., Shapiro, P. A., DeMeersman, R. E., McKinley, P. S., Tracey, K. J., Slavov, I., ... Flood, P. D. (2007). Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. *Journal of Applied Physiology*, 103(3), 1007–1011. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00147.2007>
- Syu, G. Da, Chen, H. I., & Jen, C. J. (2011). Severe exercise and exercise training exert opposite effects on human neutrophil apoptosis via altering the redox status. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024385>
- Tartibian, B., Maleki, B. H., Fitzgerald, L. z., & Azadpour, N. (2015). A randomized controlled study examining the effect of exercise on inflammatory cytokine levels in post-menopausal women. *Post Reproductive Health*, 21(1), 9–15. <https://doi.org/10.1177/2053369114565708>
- Terra, R. (2012). Effect of exercise on immune system: response, adaptation and cell signaling. *Rev Bras Med Esporte*, 18.
- Thompson, D., Markovitch, D., Betts, J. A., Mazzatti, D., Turner, J., & Tyrrell, R. M. (2009). Time course of changes in inflammatory markers during a 6-mo exercise intervention in sedentary middle-aged men: a randomized-controlled trial. *Journal of Applied Physiology*, 108(4), 769–779. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00822.2009>
- Tsai, H. H., Chang, S. C., Chou, C. H., Weng, T. P., Hsu, C. C., & Wang, J. S. (2016). Exercise Training Alleviates Hypoxia-induced Mitochondrial Dysfunction in the Lymphocytes of Sedentary Males. *Scientific Reports*, 6(September), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep35170>
- Walsh, N. P. et al. (2011). Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc. Immunol. Rev.*, 17, 1–65.
- Warburton, D. E. R., & Bredin, S. S. D. (2016). Reflections on Physical Activity and Health: What Should We Recommend? *Canadian Journal of Cardiology*, 32(4), 495–504. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.024>
- Warburton, D. E. R., & Bredin, S. S. D. (2017). Health benefits of physical activity: A systematic review of current systematic reviews. *Current Opinion in Cardiology*, 32(5), 541–556. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000437>
- Weng, T. P., Huang, S. C., Chuang, Y. F., & Wang, J. S. (2013). Effects of interval and continuous exercise training on CD4 lymphocyte apoptotic and autophagic responses to hypoxic stress in sedentary men. *PLoS ONE*, 8(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080248>
- Zar, H., Ahmadi, F., Ebrahim, K., Hovanloo, F., & Amani, D. (2012). Effect of 8 weeks endurance training on immune system cell changes with recovery period. *Journal of the Dow University of Health Sciences*, 6(January 2013), 56–61.
- Zimmer, P., Schenk, A., Kieven, M., Holthaus, M., Lehmann, J., Lövenich, L., & Bloch, W. (2017). Exercise induced alterations in NK-cell cytotoxicity - methodological issues and future perspectives. *Exercise Immunology Review*, 23(15), 66–81.