

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**RISPOSTA IMMUNITARIA DEI LINFOCITI AD ESERCIZI DI FORZA: UNA
REVISIONE SCIENTIFICA**

Relatore: Prof.ssa Dalle Palle Serena

Laureanda: Caeran Monica

N° di matricola: 2049199

Anno Accademico 2023/2024

INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: SISTEMA IMMUNITARIO E RESISTANCE TRAINING.....	4
1.1 Definizione di sistema immunitario ed esercizio fisico	4
1.2 Definizione di resistance training	6
CAPITOLO 2: RISPOSTA DEI LINFOCITI ALL'ALLENAMENTO	8
2.1: Definizione di linfociti e il sottogruppo delle cellule T	8
2.2 Risposta linfocitaria durante e dopo l'allenamento	9
2.3: La risposta linfocitaria degli allenati e dei non allenati.....	17
CAPITOLO 3: IMMUNODEPRESSIONE O IMMUNOSORVEGLIANZA?	20
3.1: Apoptosi o migrazione linfocitaria.....	20
3.2: La teoria dell'open window	24
CONCLUSIONI	25
BIBLIOGRAFIA	26
SITOGRAFIA	27

ABSTRACT

L'interazione tra esercizio fisico e sistema immunitario è oggetto di studio nell'immunologia dell'esercizio, una scienza che si è sviluppata negli ultimi anni e ha come obiettivo la descrizione della relazione tra gli effetti dell'attività fisica sulla distribuzione e funzione delle cellule immunitarie.

Nella presente revisione scientifica, lo scopo di ciascun articolo preso in analisi era quello di indagare la risposta immunitaria acuta dei linfociti conseguente ad un allenamento di forza o ipertrofia a diverse intensità. L'argomento che il presente elaborato vuole approfondire attraverso la letteratura scientifica è come le cellule T CD4+ e CD8+, sottogruppi dei linfociti, vengono influenzate dopo una sessione di resistance training più o meno intensa.

Gli articoli studiavano le risposte immunitarie nei soggetti dai 20 ai 30 anni, sia allenati che non, sottoponendoli a dei circuiti di forza a corpo libero o all'utilizzo di diversi macchinari.

A seconda dei risultati riscontrati, si è visto che il resistance training ad alte dosi induce una linfocitosi delle cellule T CD8+ e CD4+ durante l'esercizio, e una diminuzione transitoria della conta cellulare dopo l'esercizio prima di tornare alla linea di base.

Un regolare esercizio di forza ad alta intensità potrebbe portare ad una diminuzione della conta delle cellule T e di conseguenza ad un rapporto CD4/CD8 più basso, che potrebbe aumentare la suscettibilità alle infezioni secondo la teoria della "finestra aperta". Tuttavia, la linfopenia osservata rappresenta uno stato accresciuto di sorveglianza immunitaria e regolazione immunitaria guidato da una mobilitazione preferenziale delle cellule verso i tessuti periferici.

INTRODUZIONE

L'esercizio fisico, inteso come attività fisica pianificata, strutturata e ripetitiva avente come obiettivo il miglioramento o il mantenimento della forma fisica, è paragonabile ad un farmaco per prevenire e trattare numerose malattie croniche, come il diabete mellito di tipo 2, l'obesità, l'aterosclerosi, malattie cardiovascolari, cancro, asma, demenza e malattie neurodegenerative. Essendo queste malattie caratterizzate da uno stato cronico di infiammazione a basso grado, avendo l'esercizio un effetto antinfiammatorio transitorio, la sua pratica è benefica per l'organismo.

Collettivamente, le risposte immunitarie innate (senza memoria, composte dai leucociti) e adattive (a lungo termine, composte dai linfociti B e T) all'esercizio fisico a medio e lungo termine aumentano la velocità e l'efficacia complessiva del sistema immunitario al di fuori dell'esercizio.

La relazione dose-risposta determina l'esito degli effetti dell'attività fisica sulla salute: si verificano diversi adattamenti biochimici e fisiologici che favoriscono uno stile di vita sano a seconda dell'intensità, della durata e del volume previsti. Il lasso di tempo del recupero immunologico può variare notevolmente in base alla durata e all'intensità della modalità di esercizio applicata, queste variabili devono essere considerate quando si interpreta l'entità e la durata delle risposte immunitarie cellulari indotte dall'esercizio. Questo periodo viene anche denominato "open window", finestra in cui il numero di cellule immunitarie subiscono una riduzione temporanea e in cui si crede l'individuo sia più vulnerabile e suscettibile al rischio di infezione.

In questo elaborato, tra le varie modalità di esercizio, ciò che è stato preso in analisi è il resistance training, e in particolare l'organizzazione a circuito.

Sebbene l'attività fisica sia benefica per l'organismo e per la nostra salute, l'obiettivo di questa revisione è quello di indagare, attraverso la letteratura scientifica, se l'allenamento di forza, in cui è incluso anche l'allenamento ipertrofico, a diverse intensità abbiano come conseguenza l'abbassamento delle difese immunitarie, esponendo quindi l'atleta ad un maggior rischio di malattie.

CAPITOLO 1: SISTEMA IMMUNITARIO E RESISTANCE TRAINING

1.1 Definizione di sistema immunitario ed esercizio fisico

Essendo il nostro organismo un sistema aperto, è costretto a difendersi da microrganismi potenzialmente pericolosi, come batteri, virus e altri microbi, che lo invadono. Questa funzione è realizzata dal sistema immunitario.

Il sistema immunitario è costituito da cellule effettrici specializzate, che riconoscono e rispondono ad antigeni esterni non presenti nei tessuti umani, elimina le cellule stesse dell'organismo che sono diventate senescenti o anormali ed è suddiviso in adattivo e innato. L'immunità innata (immunità non specifica) funge da prima linea di difesa, si verifica entro le prime quattro ore dall'esposizione all'agente estraneo, ma non è possibile ottenere un'immunità a lungo termine poiché non c'è memoria nella risposta; quindi, la risposta avrà la stessa intensità. Le cellule principali sono i neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche e cellule natural killer.

L'immunità a lungo termine si ottiene attraverso gli anticorpi e i linfociti formati dall'immunità acquisita (immunità specifica). I linfociti B sono responsabili dell'immunità umorale, mentre i linfociti T sono responsabili dell'immunità cellulare, entrambi sottoinsieme di leucociti.

Nell'immunità acquisita, grazie alla caratteristica della memoria, si crea una risposta unica agli agenti estranei e diventa più forte quando si incontra nuovamente lo stesso agente. È costituita da un'immunità passiva, che si forma con il trasferimento di cellule da un individuo immune ad uno non immune fornendo una protezione a breve termine, e da un'immunità attiva, che si acquisisce con vaccini o sperimentando la malattia fornendo una protezione a lungo termine. (Immune System and its adaptation to exercise. Ozden Ozkal, 2023)

Il sistema immunitario non solo protegge il nostro corpo dalle infezioni, ma influenza anche altri sistemi fisiologici e i loro processi, tra cui metabolismo, sonno/affaticamento, riparazione dei tessuti, salute mentale e termoregolazione.

Considerando il ruolo benefico dell'esercizio fisico nel garantire una migliore qualità della vita sia da un punto di vista psicologico che fisiologico, a metà degli anni '80 si è sviluppata una maggiore attenzione per l'immunologia dell'esercizio e con essa, tramite i primi lavori di David Nieman, è cresciuto ulteriormente l'interesse per l'effetto dell'esercizio sul sistema immunitario. (Exercise Regulates the Immune System. Jing Wang et al., 2020)

La International Society of Exercise and Immunology (ISEI) è un'organizzazione internazionale per ricercatori di diverse discipline scientifiche e mediche, tra cui fisiologia dell'esercizio fisico, immunologia, scienze dello sport, neuroscienze, medicina comportamentale/lifestyle e nutrizione, interessati alle interazioni tra l'esercizio fisico e il sistema immunitario e alle loro implicazioni per la salute e le prestazioni.

Per poter approfondire la connessione che intercorre tra immunità ed esercizio fisico è necessario fornire delle definizioni.

Il concetto di attività fisica è molto ampio; comprende, infatti, tutte le forme di movimento realizzate nei vari ambiti di vita. Secondo l'OMS, per "attività fisica" si intende "qualunque movimento determinato dal sistema muscolo-scheletrico che si traduce in un dispendio energetico superiore a quello delle condizioni di riposo". In questa definizione rientrano non solo le attività sportive, ma anche semplici movimenti come camminare, andare in bicicletta, ballare, giocare, fare giardinaggio e lavori domestici, che fanno parte della "attività motoria spontanea".

Come descritto nell'articolo "Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs" da Débora da Luz Scheffer e Alexandra Latini nel 2020, quando l'attività fisica è pianificata, strutturata e ripetitiva e ha come obiettivo il miglioramento o mantenimento della forma fisica, è definita come esercizio fisico: le sessioni di esercizio perturbano l'omeostasi corporea, aumentando ad esempio la frequenza cardiaca, provocando un aumento dell'attività metabolica del corpo.

Quando una singola sessione di esercizio viene ripetuta nel tempo, diventa un esercizio cronico, che può essere definito come allenamento fisico. L'intensità dell'esercizio determina le risposte fisiologiche complessive ed è in genere espressa come percentuale del massimo assorbimento di ossigeno VO₂max: capacità combinata dei sistemi polmonare e cardiovascolare di fornire ossigeno ai muscoli scheletrici e la capacità di tali muscoli di utilizzarlo.

1.2 Definizione di resistance training

La forza muscolare rientra nelle componenti delle capacità condizionali insieme a resistenza, velocità, flessibilità ed elasticità. Queste intervengono sui grandi sistemi dell'organismo, come il sistema cardiovascolare, respiratorio e muscolare. Queste qualità fisico-motorie permettono di andare a classificare il grado di condizione fisica degli atleti e per questo dovrebbero essere sviluppate e migliorate. L'allenamento può implicare diversi tipi di forza, che si possono suddividere in termini di qualità, di curva forza tempo, di tipo di azione muscolare e il grado di specificità.

La forza o le diverse forme in cui essa si manifesta possono essere sempre trattate sotto l'aspetto della forza generale e speciale. Per forza generale si intende la forza di tutti i gruppi muscolari, mentre la forza speciale rappresenta la sua forma di espressione tipica di un determinato sport o del suo correlato muscolare specifico.

Particolare attenzione in questo scritto è dedicata al resistance training. L'allenamento di forza è una tipologia di allenamento fisico che può essere svolto a diverse intensità, a seconda dell'obiettivo ricercato, e comprende esercizi in cui il muscolo esprime forza, attraverso la contrazione muscolare, per contrastare un sovraccarico esterno. Per sovraccarico si intende l'assegnazione di una sessione o di un regime di allenamento di intensità maggiore rispetto a quella con cui l'atleta ha già familiarità. (National Strength and Conditioning Association (NSCA), 2020)

Le categorie di forza sono molteplici e la classificazione dipende anche dalla percentuale di intensità con cui vengono eseguiti gli esercizi. Alla luce degli allenamenti utilizzati dagli autori degli articoli scientifici alla base di questa tesi, le forme di espressione di forza richiamate nell'esecuzione degli esercizi sono la forza massimale e la forza resistente.

La forza massimale rappresenta la massima forza possibile che il sistema neuromuscolare ha la possibilità di esprimere in una massima contrazione volontaria ad una determinata velocità. Dipende dalla capacità del sistema nervoso di reclutare le unità motorie e dall'abilità del muscolo di utilizzare l'energia anaerobica (fosfocreatina) per la contrazione muscolare. Questa qualità viene incrementata attraverso una combinazione di adattamenti strutturali (ipertrofia) e in parte maggiore da adattamenti neurali (coordinazione intermuscolare e intramuscolare). La forza resistente, invece, è la capacità dell'organismo di resistere ad un carico di lavoro nel tempo.

L'ipertrofia muscolare è l'aumento della sezione trasversa di un muscolo (CSA) causata dall'accumulo di proteine cellulari (miofibrillari, sarcoplasmatiche, mitocondriale) in fibre preesistenti. (Antonio Paoli et al., Principi di metodologia del fitness)

In questo elaborato la tipologia di allenamento di forza e ipertrofia a cui si fa riferimento negli studi scientifici è quella a circuito. Il circuit training costituisce una forma di organizzazione del carico molto versatile e variabile. Secondo l'obiettivo (il tipo di forza che si vuole sviluppare), l'età e la capacità di prestazione si percorre un circuito, composto da sei a dodici stazioni, nelle quali si esercitano in successione, alternandoli, i principali gruppi muscolari. In generale il tempo di lavoro, che dipende dal tipo di forza che dovrà essere allenata, va dai 15 ai 40 secondi. Il rapporto tra tempo di lavoro e pausa di recupero tra le singole stazioni, nei gruppi di atleti più qualificati è 1:1, in quelli meno qualificati è 1:2. Al termine dell'esecuzione di tutti gli esercizi che compongono il circuito si può sfruttare una pausa più lunga, anche di tipo passivo, prima di procedere alla ripetizione dell'intero circuito. Il fondamento di questa metodologia di allenamento consiste nel mantenere costantemente alta la temperatura muscolare evitando che si raffreddi tra l'esecuzione di un esercizio e il successivo. (Jürgen Weineck. L'allenamento ottimale, 2009)

Nel XX secolo è stata osservata un'associazione tra esercizio fisico eccessivo e aumento delle infezioni respiratorie, fornendo indicazioni sul coinvolgimento del sistema immunitario nell'esercizio fisico. Questa teoria ha messo in discussione l'idea prevalente che l'esercizio fisico sia sempre benefico. Le modulazioni della risposta immunitaria sono descritte quando gli allenamenti sono intensi, prolungati o praticati regolarmente. Secondo quanto riportato da Richard Baskerville et al. in "Sports and Immunity, from the recreational to the elite athlete" nel 2024, questi tre fenotipi di base della risposta immunitaria creano cascate di segnali attraverso i sistemi neurologico, endocrino, vascolare e immunitario.

A questo punto potrebbe sorgere la domanda: una sessione di allenamento di forza o di ipertrofia intenso, espone maggiormente l'atleta al rischio di abbassare le sue difese immunitarie nel periodo post-esercizio? In relazione a questo, nei prossimi capitoli si andranno ad approfondire diversi aspetti che condurranno una risposta.

CAPITOLO 2: RISPOSTA DEI LINFOCITI ALL'ALLENAMENTO

2.1: Definizione di linfociti e il sottogruppo delle cellule T

L'intento di questa revisione scientifica è quello di indagare la risposta immunitaria acuta dei leucociti, in particolare del sottogruppo dei linfociti, conseguente ad un allenamento di forza a diverse intensità. Prima di procedere con l'analisi degli effetti che il resistance training causa sulle specifiche cellule immunitarie prese in considerazione, è necessario definire l'origine e la funzione dei linfociti, appartenenti al gruppo dei leucociti.

I linfociti si sviluppano da quelle cellule staminali che si spostano dal midollo osseo nel timo, un organo localizzato nel torace. In tale organo, i linfociti apprendono a distinguere gli antigeni endogeni da quelli esogeni in modo da non attaccare i tessuti propri dell'organismo. Di norma, possono maturare e uscire dal timo solo i linfociti T che apprendono a ignorare gli antigeni propri dell'organismo (antigeni endogeni). Sono globuli bianchi coinvolti nell'immunità acquisita, di cui esistono tre modelli: T-helper, T-soppressorie e T-citotossiche. Tra i tre tipi di cellule T descritti precedentemente, sono state prese in considerazione le cellule T-helper e le cellule T-citotossiche nella presente revisione scientifica.

I marcatori sulla superficie dei linfociti sono indicati con la sigla CD (clusters of differentiation) seguita da un numero, sulla base della loro capacità di reagire a un gruppo di anticorpi monoclonali, proteine che hanno un'alta specificità nei confronti di un antigene specifico. Per la maggior parte, i linfociti T-citotossici esprimono sulla loro superficie la glicoproteina CD8, mentre i linfociti T-helper esprimono la glicoproteina CD4. Queste proteine sono strettamente associate con i recettori dei linfociti T e possono funzionare come corecettori, strutture molecolari mediante le quali (allo stesso modo dei recettori) le cellule comunicano fra loro per regolare lo sviluppo, per controllare l'accrescimento e per coordinare le funzioni. Facendo parte dell'immunità acquisita, rappresentano una delle principali difese contro le infezioni causate da virus, funghi e batteri. I linfociti T-helper CD4+ sono responsabili del rilascio di citochine, attraverso le quali regolano indirettamente l'attività antinfiammatoria, e dell'attivazione e regolazione di linfociti B, monociti, macrofagi e altre cellule immunitarie. I linfociti T-citotossici CD8+ partecipano alla distruzione di cellule infette da virus/batteri, ecc.

A loro volta, le cellule CD4+ e CD8+ possono essere classificate come naïve (CD4RA, CD8RA) o cellule di memoria (CD4RO, CD8RO). Le cellule che non hanno incontrato

ancora l'antigene sono chiamate linfociti T naïve e non presentano funzioni effettrici. Una volta che i naïve incontrano l'antigene si attivano per poi proliferare e differenziarsi in cellule della memoria e cellule effettrici. Le cellule della memoria si convertono rapidamente in cellule effettrici in seguito ad incontri successivi con lo stesso antigene. Questa capacità consente di produrre una risposta più rapida ad una seconda esposizione all'agente patogeno. (Kim E. Barrett et al., Fisiologia medica di Ganog. 2017)

Di conseguenza, una comprensione di come l'esercizio di forza influenzi questa sottopopolazione è di grande rilevanza per il mantenimento della salute di un individuo che si allena.

2.2 Risposta linfocitaria durante e dopo l'allenamento

Gli effetti che si possono verificare sia durante che dopo una sessione di allenamento a scopo ipertrofico o di sviluppo della forza massimale sulle cellule immunitarie, in modo particolare sui linfociti, sono stati oggetto di analisi negli articoli scientifici presi in considerazione.

La scienza che studia l'interazione tra esercizio fisico e sistema immunitario viene definita immunologia dell'esercizio. Sviluppata a metà degli anni '80, con i primi lavori di David Nieman c'è stato un crescente interesse per l'effetto dell'esercizio sul sistema immunitario, notando che le persone con un impegno più serio nell'esercizio regolare hanno la possibilità di contrarre meno episodi infettivi, come infezione delle vie aeree superiori (URTI), rispetto ai sedentari. Al contrario, coloro che sono impegnati in un'esperienza di gara stressante sembrano essere a maggior rischio di infezione rispetto a coloro che rimangono sedentari. In riferimento a ciò che affermano gli autori Jing Wang, Shuqin Liu, Guoping Li and Junjie Xiao nell'articolo "Exercise Regulates the Immune System" del 2020, è risaputo che l'esercizio regolare di intensità moderata è benefico per il nostro corpo, ma c'è la credenza che episodi prolungati di allenamento intensivo possano deprimere l'immunità.

In relazione a questa credenza, molti autori sono andati ad esaminare questo aspetto, in modo particolare Johanna Ihalainen, Simon Walker, Gøran Paulsen, Keijo Häkkinen, William J. Kraemer, Mari Härmäläinen, Katriina Vuolteenaho, Eeva Moilanen e Antti A Mero nell'articolo "Acute leukocyte, cytokine and adipocytokine responses to maximal and hypertrophic resistance exercise bouts" (Eur J Appl Physiol) del 2010 hanno progettato un

disegno sperimentale in cui era previsto un confronto tra un protocollo massimale e ipertrofico.

Gli autori affermano che una serie di esercizi di forza intensiva innesca una risposta infiammatoria transitoria che comprende un aumento del numero di globuli bianchi. Per questo hanno esaminato la risposta immunitaria acuta durante due sessioni di esercizi pesanti di forza, specificamente diverse: la prima (MAX) comprendeva 15 serie da 1 ripetizione al 100% di 1RM, la seconda (HYP) prevedeva 5 serie da 10 ripetizioni all'80% di 1 RM. Entrambe le sessioni erano svolte sul medesimo macchinario, la leg press. Il periodo di riposo tra le serie era di 3 minuti per MAX e 2 minuti per HYP ed erano separate da 1 settimana. La durata di MAX è stata di 50 minuti, mentre HYP ha richiesto 20 minuti per essere completata.

Il campione di riferimento era composto da dodici giovani maschi sani, di età compresa tra i 20 e i 30 anni ($28,2 \pm 3,5$ anni). Tutti i partecipanti hanno riferito di aver preso parte ad attività sportive su base settimanale. Sono stati raccolti campioni di sangue prima, immediatamente dopo (POST0), 15 minuti dopo (POST 15) e 30 minuti dopo (POST 30) gli esercizi per analizzare il comportamento dei livelli circolanti dei linfociti.

Il presente studio ha osservato una maggiore mobilitazione dei globuli bianchi nella circolazione dopo entrambe le sessioni. Aumenti significativi nei linfociti si sono verificati solo dopo HYP, invece, una leggera ma significativa diminuzione nella conta dei linfociti in MAX è avvenuta a 15 e 30 minuti dopo l'esercizio, come riportato nella Tab 2.1. Ciò potrebbe indicare che una sessione di esercizi di forza massimale ad alta intensità potrebbe indurre linfopenia, che è stata associata alla cosiddetta "teoria della finestra aperta" di un rischio più elevato di infezioni dopo l'esercizio. Questa teoria verrà trattata in modo più dettagliato nel capitolo successivo.

La maggiore richiesta metabolica in HYP dimostrata da una risposta al lattato significativamente più elevata, potrebbe spiegare la differenza nella risposta dei linfociti. Tuttavia, l'ultimo campione di recupero è stato raccolto 30 minuti dopo le sessioni di esercizio e la linfopenia potrebbe essere osservata più tardi rispetto ai 30 minuti in HYP, ma a causa della finestra di recupero e delle diverse durate dei protocolli di esercizio, gli autori non sono stati in grado di osservarla.

Tab. 2.1 White blood cells, subgroups, and platelets.

	PRE		POST 0		POST 15		POST30	
	MAX	HYP	MAX	HYP	MAX	HYP	MAX	HYP
Total WBC ($\times 10^9/l$)	6.4 (0.4)	7.0 (0.6)	7.1 (0.6)	9.9 (0.6)*** †††	7.2(0.7)	9.2 (0.6)*** ††	7.6 (0.6)*	8.0 (0.5)*
Lymphocytes ($\times 10^9/l$)	2.2 (0.2)	2.3 (0.5)	2.2 (0.6)	3.8 (0.7)*** †††	2.0 (0.5)*	3.4 (0.2)*** †††	1.9 (0.5)*	2.4 (0.6)††
Neutrophils ($\times 10^9/l$)	3.6 (0.3)	4.0 (0.4)	4.1 (0.4)	5.1 (0.5)* †	4.6 (0.5)*	5.0 (0.4)*	4.9 (0.5)*	4.7 (0.4)
Mixed cells ($\times 10^9/l$)	0.6 (0.1)	0.7 (0.1)	0.7 (0.1)	0.9 (0.1)* †	0.7 (0.1)	0.8 (0.1)*	0.7 (0.1)*	0.7 (0.1)
Platelets ($\times 10^9/l$)	220 (11)	220 (12)	230 (12)	240 (12)**	230 (11)*	240 (11)*	230 (11)*	230 (11)

MAX maximal, HYP hypertrophic, Mixed cells monocytes, eosinophils, basophils and immature precursor cells

* Significant difference to pre-exercise value

† Significant difference between the exercise bouts. (mean \pm SEM, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$)

I risultati di questo studio suggeriscono che una sessione di esercizi di forza, in generale, produce cambiamenti nei globuli bianchi. A causa della maggiore richiesta metabolica e dello stress con periodi di riposo più brevi, i globuli bianchi sono aumentati in misura maggiore dopo HYP al posto che dopo MAX.

Notando nell'articolo precedente che l'entità della risposta immunitaria acuta al resistance training è dipendente dall'intensità relativa all'esercizio, per testare questa ipotesi gli autori D.C. Niemand, A. Henson, C.S. Sampson, L. Herring, J. Suttle, M. Conley, M.H. Stone, D.E. Butterworth e J.M. Davis nell'articolo "The Acute Immune Response to Exhaustive Resistance Exercise" (Immunology) hanno ipotizzato che, sebbene il consumo di ossigeno durante il sollevamento pesi sia relativamente basso rispetto all'esercizio di resistenza, l'allenamento di forza dovrebbe portare a grandi alterazioni nelle concentrazioni circolanti e nella funzione di vari sottogruppi di leucociti. Lo scopo di questo studio era di misurare la risposta acuta del sistema immunitario a una serie esaustiva di 10 ripetizioni al 65% di 1RM di squat, con una cadenza di una ripetizione ogni 6 secondi e 3 minuti di riposo tra le serie.

Sono stati selezionati come soggetti dieci giovani maschi, di età compresa tra i 20 e i 30 anni, con almeno 2 anni di esperienza di allenamento con i pesi. I campioni di sangue sono stati prelevati prima, immediatamente dopo l'esercizio e poi nuovamente dopo due ore di recupero per verificare i cambiamenti nei livelli di leucociti e linfociti circolanti.

In seguito all'applicazione del test sperimentale, quello che si è osservato è un aumento dei leucociti totali rispetto ai livelli pre-esercizio immediatamente dopo la cessazione dell'esecuzione dello squat, rimanendo ad un livello elevato anche nelle 2 ore successive dall'inizio del periodo di recupero (Tab 2.2).

Tab. 2.2 Leukocyte and lymphocyte subset response to exhaustive leg squat exercise (mean \pm SE).

Variable (10 ⁹ /l)	Pre-exercise	Post-exercise	2-h post-exercise
Leukocytes	6.65 \pm 0.33	11.97 \pm 0.79**	10.17 \pm 0.57**
Neutrophils	3.63 \pm 0.33	6.00 \pm 0.57**	7.89 \pm 0.57**
Monocytes	0.63 \pm 0.04	1.26 \pm 0.10**	0.74 \pm 0.05*
Eosinophils	0.20 \pm 0.04	0.28 \pm 0.07	0.09 \pm 0.01**
Basophils	0.03 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01**	0.04 \pm 0.01*
Lymphocytes	2.16 \pm 0.13	4.34 \pm 0.33**	1.42 \pm 0.12**
T cells (CD3*)	1.78 \pm 0.11	2.82 \pm 0.23**	1.28 \pm 0.11**
NK cells (CD56*)	0.48 \pm 0.06	1.56 \pm 0.22**	0.26 \pm 0.03**
B cells (CD19*)	0.28 \pm 0.03	0.48 \pm 0.05**	0.24 \pm 0.02

*p < 0.05 versus preexercise value; **p < 0.01 versus preexercise value

La leucocitosi era quasi equamente divisa tra neutrofili e linfociti, con un certo contributo dei monociti. Il conteggio dei linfociti è raddoppiato dopo l'esercizio, prima di scendere al di sotto dei livelli pre-esercizio 2 ore dopo, questa linfocitosi era equamente divisa tra cellule T e NK, con un piccolo contributo delle cellule B.

Visto il paragone che gli autori hanno evidenziato tra esercizio implicante il sollevamento dei pesi ed esercizio di resistenza in termini di consumo d'ossigeno, i risultati del presente studio sono stati confrontati con un esercizio di resistenza vigoroso (70-85% del VO₂max), notando come la risposta immunitaria allo squat esaustivo è stata parallela nonostante un consumo di ossigeno medio relativamente basso. Gli esercizi di resistenza messi a confronto comprendevano sia corse brevi (1,7 km), medie (4,8 km) e lunghe (10,5 km) a una velocità massima del 90%-98% dei partecipanti (Hansen J. B., WilgArd L. e Osterud B. 1991), sia corsa e camminata graduale rispettivamente all'80% e al 50% del VO₂max per una durata di 45 minuti ciascuna. (Nieman D. C., Miller A. R., Henson D. A., Warren B. J., Gusewitch G., Johnson R L., Davis J. M., Butterworth D. E., Herring J. L. e Nehlsen-Cannarella S. L. 1994).

Quello che si è visto immediatamente dopo l'esercizio vigoroso di resistenza, è un aumento dei leucociti totali rispetto ai livelli iniziali, rappresentati uniformemente da linfociti e neutrofili con un piccolo contributo dai monociti. Anche il numero circolante di cellule T, in particolare la sottopopolazione di cellule naïve di cellule T-citotossiche (CD8+ CD45RO-), aumenta notevolmente dopo l'esercizio, mentre le cellule T-helper sono relativamente inalterate. Tuttavia, entro 30 minuti dal recupero la conta linfocitaria scende al di sotto dei livelli iniziali.

In sintesi, i dati di questo studio suggeriscono che le perturbazioni nelle concentrazioni circolanti dei vari sottogruppi di leucociti e linfociti dopo una singola sessione di esercizio di squat estenuante sono molto simili a quanto misurato dopo un esercizio di resistenza ad alta intensità, nonostante le diverse risposte metaboliche.

Come riportato dai risultati analizzati dal precedente studio, oltre alle alterazioni dei componenti solubili del sistema immunitario (ad esempio, proteine di fase acuta, proteine del complemento, citochine), la risposta immunitaria acuta all'esercizio è anche caratterizzata da cambiamenti nel compartimento cellulare. In questo contesto, l'effetto più comunemente descritto è un aumento dei leucociti (leucocitosi), che, se approfondita, si noterebbe come le elevate conte dei leucociti sono principalmente attribuite a un aumento dei neutrofili (NEUT) e dei linfociti (LYM) durante l'esercizio. Mentre i NEUT tendono ad aumentare a lungo nel recupero, i LYM diminuiscono poco dopo la cessazione dell'esercizio. Entro 24 ore, i livelli basali di entrambi vengono solitamente ripristinati.

I meccanismi sottostanti questa leucocitosi sono di natura distinta. Un presupposto è che lo stress da taglio indotto dall'esercizio distacchi le cellule immunitarie dalle pareti dei vasi, specialmente nei tessuti linfoidei secondari come polmone, milza e fegato, successivamente scaricandole nella circolazione. Inoltre, si ritiene che le catecolamine rilasciate durante l'esercizio si leghino ai recettori β -adrenergici sui leucociti (LEUK), migliorando la mobilitazione dei LEUK nella circolazione.

Sulla base di ciò, l'obiettivo dell'articolo "Cellular immune response to acute exercise: comparison of endurance and resistance exercise" di Marit Lea Schlagheck, David Walzik, Niklas Joisten, Christina Koliamitra, Luca Hardt, Alan J. Metcalfe, Patrick Wahl, Wilhelm Bloch, Alexander Schenk e Philipp Zimmer (2020, European Journal of Haematology) che verrà esposto nel presente paragrafo, era quello di indagare le potenziali differenze tra una singola sessione di Endurance Exercise e Resistance Exercise sulle alterazioni dell'omeostasi immunitaria cellulare. Come i campioni dell'articolo descritto in precedenza, i partecipanti erano 24 uomini fisicamente attivi di età compresa tra 20 e 35 anni ($24,6 \pm 3,9$ anni).

Per i protocolli di esercizio di resistenza (EE) e di forza ipertrofica (RE), è stata scelta una durata di 50 minuti per imitare le sessioni di esercizio che vengono frequentemente utilizzate in un contesto clinico, nello sport competitivo e nelle attività ricreative. Poiché le alterazioni

immunologiche possono differire notevolmente a seconda della durata dell'esercizio, si suppone che sessioni di diversa durata siano difficilmente confrontabili. Partendo da questo presupposto, si sono applicate modalità di esercizio della stessa durata che potrebbero essere implementate anche nel contesto clinico. I campioni di sangue sono stati raccolti immediatamente prima (t_0), immediatamente dopo (t_1) e un'ora dopo (t_2) ciascuna sessione di allenamento, quantificando i conteggi e le proporzioni di leucociti (LEUK), linfociti (LYM) e dei loro sottoinsiemi (cellule T, cellule NK, cellule B), nonché il rapporto CD4/CD8.

I disegni sperimentali per ciascuna modalità di esercizio prevedevano 45 minuti al 60% della potenza di picco dei partecipanti al cicloergometro per l'EE, invece quattro serie da 8-10 ripetizioni al 70% di 1RM dei partecipanti su cinque macchinari nel seguente ordine: chest press, lat pull, leg curl, leg extension e back extension per l'RE. Il tempo di recupero tra ogni macchina e serie è stato di 1 minuto.

Il presente studio mirava a confrontare la risposta immunitaria cellulare provocata da due sessioni di esercizio (EE e RE) di elevata rilevanza pratica. I risultati suggeriscono fortemente che un esercizio acuto di EE rappresenta un disturbo immunitario più pronunciato di RE. Mentre il carico di esercizio e il flusso sanguigno erano continuamente elevati in EE, oscillavano notevolmente in RE a causa del carattere intermittente.

Si è verificato un aumento dei conteggi dei leucociti e in particolare dei linfociti immediatamente dopo entrambe le modalità di esercizio, tornando ai valori basali entro un'ora dall'inizio del periodo di recupero. Mentre la linfocitosi indotta dall'esercizio è in linea con le indagini precedenti, la successiva linfopenia che viene comunemente osservata è rimasta assente. Tuttavia, sebbene i conteggi dei linfociti non abbiano rivelato alcuna linfopenia indotta dall'esercizio, i valori relativi hanno mostrato una tendenza per questo fenomeno (vedere Figura 2.1A).

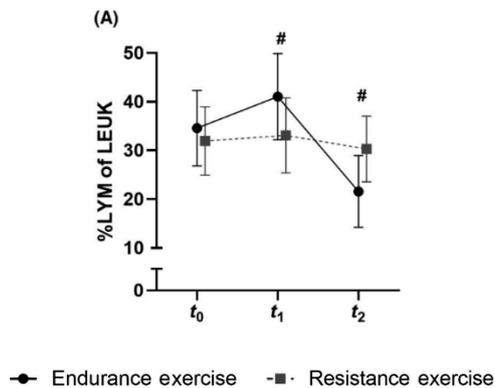


FIGURE 2.1: Impact of an acute bout of endurance vs resistance exercise on proportions of immune and immune cell ratios. T₀ Baseline; T₁ Postexercise; T₂ 1 h follow-up; Values are presented as mean ± standard deviation; A, Lymphocytes out of leukocytes;

Una possibile spiegazione per questo potrebbe essere il breve periodo di osservazione di un'ora dopo l'esercizio, quando in realtà altri autori (McCarthy e Dale) hanno suggerito un intervallo di tempo di 2-4 ore dopo la cessazione dell'esercizio per la diminuzione più pronunciata dei linfociti.

Un secondo obiettivo di questa indagine era quello di fornire una panoramica completa sui cambiamenti indotti dall'esercizio nei sottogruppi dei linfociti, poiché consente una comprensione più approfondita dei cambiamenti indotti dall'esercizio nell'omeostasi immunitaria. I conteggi delle cellule T, B e NK hanno risposto in modo simile ai conteggi dei linfociti complessivi, con un aumento dopo entrambi gli esercizi e una diminuzione entro un'ora dal periodo di recupero come mostrato nella figura 2.2C.

I risultati della citometria a flusso sono stati utilizzati per calcolare il rapporto CD4+/CD8+, che, a causa della cinetica simile delle popolazioni di cellule immunitarie sottostanti, non ha riscontrato modifiche (figura 2.2K). Ciò è sorprendente poiché studi precedenti hanno rivelato un rapporto CD4/CD8 ridotto immediatamente dopo l'esercizio. Una possibile spiegazione per la mancanza di modifiche nel rapporto CD4/CD8 è la mancanza di aumento di CD8+ (figura 2.2F-G).

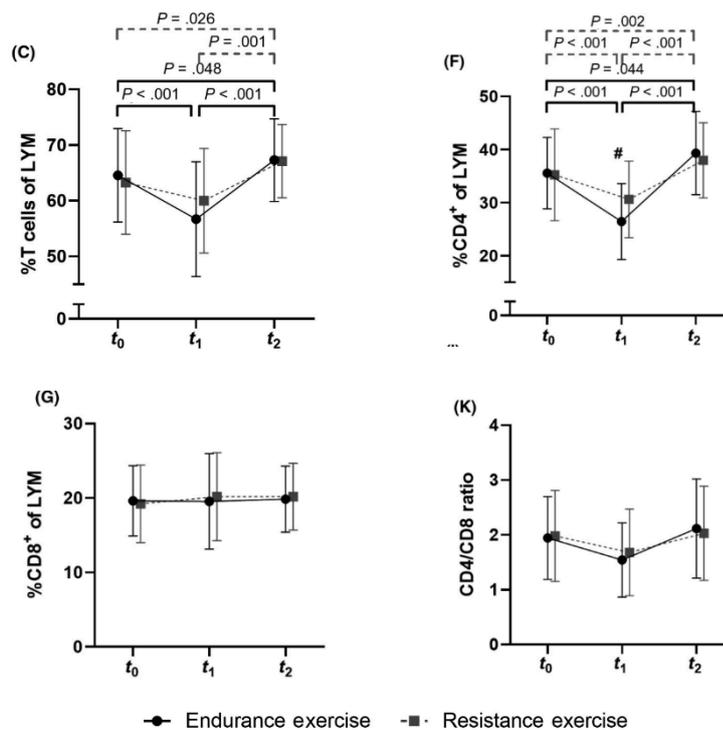


FIGURE 2.2: Impact of an acute bout of endurance vs resistance exercise on proportions of immune cells and immune cell ratios. T₀ Baseline; T₁ Postexercise; T₂ 1 h follow-up; Values are presented as mean \pm standard deviation; C, T cells out of lymphocytes; F, T helper cells out of lymphocytes; G, Cytotoxic T cells out of lymphocytes; K, CD4/CD8 ratio.

I risultati del presente studio indicano che una singola sessione di EE determina alterazioni più forti dell'omeostasi immunitaria cellulare rispetto a RE.

In termini di intensità e durata, entrambe le modalità di esercizio sono state progettate per una potenziale implementazione in contesti clinici, sport competitivi e attività ricreative. Tuttavia, è stato testato un campione omogeneo di uomini giovani e sani, pertanto la trasferibilità dei risultati ad altre popolazioni è limitata. Inoltre, le limitazioni dello studio includono la selezione del ciclismo come EE rispetto a un allenamento prevalentemente della parte superiore del corpo come RE, anche se è stata progettata per colpire i principali gruppi muscolari. La mobilitazione delle cellule immunitarie indotta dall'esercizio potrebbe potenzialmente essere di rilevanza nel contesto clinico per il trattamento e la prevenzione di varie malattie.

2.3: La risposta linfocitaria degli allenati e dei non allenati

Come descritto nei paragrafi precedenti, in seguito ad un determinato esercizio avviene un'alterazione nei livelli di linfociti circolanti. Ma un aspetto importante da considerare è la differenza tra soggetti fisicamente attivi e non attivi. In letteratura è presente un articolo che tratta in maniera specifica questa differenza, "Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men" di Alfons Ramel, Karl-Heinz Wagner e Ibrahim Elmadfa del 2010.

Gli autori avevano un duplice obiettivo, esaminare l'impatto acuto dell'esercizio di forza sub massimale sui parametri immunologici durante l'esercizio e il recupero e valutare le risposte degli individui allenati e non allenati.

Complessivamente, 17 uomini (7 allenati, 10 non allenati) di età compresa tra i 25 e i 35 anni sono stati inclusi nello studio, che prevedeva l'esecuzione di 10 esercizi in un circuito di forza. Gli esercizi prevedevano il coinvolgimento sia della parte superiore che della parte inferiore del corpo, i partecipanti allenati dovevano svolgere 11 ripetizioni al 75% di 1RM, i non allenati 8 ripetizioni al 75% di 1RM. Il circuito prevedeva: bench press, leg press, latissimus dorsi pull, leg extension, shoulder press, triceps exercise, 'crunch,' vertical row, biceps curl and pull-up. Il tempo di recupero tra le diverse stazioni di esercizio era di 1 min. I campioni di sangue sono stati prelevati nei seguenti tempi: 30 minuti prima dell'esercizio, dopo il primo circuito completato, immediatamente dopo l'esercizio e 30, 60 e 120 minuti dopo l'esercizio.

I cambiamenti nel tempo sono stati significativi per entrambi i gruppi, l'effetto dello stato di allenamento sulla conta delle cellule è mostrato nella Tabella 2.3.

Tab. 2.3 Haematocrit, blood leukocyte counts and stress hormones before, during and after exercise (mean \pm s).

	Groups	Before	During	Immediately after	30 min after	60 min after	120 min after	Time effect P-value
Haematocrit (%)	NRT	40.5 \pm 0.9	44.1 \pm 1.6	41.9 \pm 1.5	42.1 \pm 2.9	40.7 \pm 2.6	43.4 \pm 4.9	0.086
	RT	41.9 \pm 2.0	43.8 \pm 1.5	43.0 \pm 1.8	40.6 \pm 1.9	40.1 \pm 1.6	40.3 \pm 3.2	0.001
Leukocytes ($\times 10^6 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	5.50 \pm 1.70	8.09 \pm 2.89	6.99 \pm 2.09	5.91 \pm 1.95	6.92 \pm 1.87	10.08 \pm 3.37	0.013
	RT	4.68 \pm 1.11	6.66 \pm 1.77	6.63 \pm 1.49	5.17 \pm 0.66	5.68 \pm 1.19	7.98 \pm 2.48	0.021
Neutrophils ($\times 10^6 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	2.82 \pm 1.04	3.96 \pm 1.63	3.72 \pm 1.29	3.41 \pm 1.17	4.34 \pm 1.50	6.95 \pm 3.41	0.023
	RT	2.45 \pm 0.93	3.64 \pm 1.36	3.81 \pm 0.98	3.10 \pm 0.63	3.62 \pm 1.10	5.50 \pm 2.53	0.058
Lymphocytes ($\times 10^6 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	1.92 \pm 0.51	3.04 \pm 0.85	2.33 \pm 0.57	1.71 \pm 0.59	1.74 \pm 0.68	2.01 \pm 0.86	0.001
	RT	1.61 \pm 0.31	2.26 \pm 0.96	2.14 \pm 0.82	1.50 \pm 1.4	1.45 \pm 0.10	1.78 \pm 0.33	0.122
T-helper cells ($\times 10^3 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	808 \pm 261	1027 \pm 300	861 \pm 266	793 \pm 312	849 \pm 348	910 \pm 433	0.212
	RT	596 \pm 112	691 \pm 142	644 \pm 94	626 \pm 107	621 \pm 102	733 \pm 215	0.280
T-suppr. cells ($\times 10^3 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	437 \pm 162	668 \pm 333	509 \pm 244	381 \pm 146	375 \pm 143	428 \pm 187	0.008
	RT	416 \pm 152	554 \pm 274	519 \pm 251	388 \pm 58	359 \pm 36	454 \pm 117	0.208
CD4/CD8 ratio	NRT	1.96 \pm 0.53	1.76 \pm 0.61	1.88 \pm 0.63	2.20 \pm 0.68	2.36 \pm 0.70	2.20 \pm 0.66	0.002
	RT	1.58 \pm 0.61	1.47 \pm 0.64	1.47 \pm 0.60	1.66 \pm 0.49	1.74 \pm 0.33	1.66 \pm 0.66	0.045
NK cells ($\times 10^3 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	218 \pm 142	626 \pm 337	424 \pm 196	143 \pm 91	112 \pm 66	166 \pm 75	0.001
	RT	247 \pm 84	581 \pm 339	517 \pm 303	196 \pm 81	166 \pm 33	198 \pm 47	0.019
Monocytes ($\times 10^3 \cdot \text{ml}^{-1}$)	NRT	475 \pm 168	699 \pm 260	599 \pm 253	536 \pm 246	622 \pm 288	878 \pm 345	0.010
	RT	416 \pm 141	545 \pm 173	480 \pm 131	422 \pm 98	445 \pm 132	571 \pm 213	0.188
Noradrenaline (nmol $\cdot \text{l}^{-1}$)	NRT	1.33 \pm 0.57	2.13 \pm 0.91	1.89 \pm 0.63	1.42 \pm 0.68	1.39 \pm 0.60	1.45 \pm 0.49	0.001
	RT	1.15 \pm 0.17	1.92 \pm 0.54	1.76 \pm 0.51	1.26 \pm 0.25	1.33 \pm 0.36	1.19 \pm 0.25	0.004
Cortisol (nmol $\cdot \text{l}^{-1}$)	NRT	895 \pm 448	846 \pm 328	1180 \pm 609	1001 \pm 658	980 \pm 759	803 \pm 720	0.353
	RT	1146 \pm 317	957 \pm 402	843 \pm 443	760 \pm 572	632 \pm 612	506 \pm 515	0.135

Abbreviations: RT = resistance-trained ($n = 7$), NRT = non-resistance-trained ($n = 10$), NK = natural killer.

Durante l'esercizio è stata osservata una maggiore mobilitazione dei globuli bianchi, dovuta ad un aumento sia del numero di linfociti che di neutrofili. Il protocollo di forza utilizzato nel presente studio includeva dieci esercizi diversi per l'allenamento di vari gruppi muscolari, gli autori ritenevano che questo protocollo di forza riflettesse una modalità di esercizio pratica, il che suggerisce che l'immunomodulazione si verifica non solo negli studi sperimentali, ma anche dopo un esercizio abbastanza usuale (ad es. un circuito di allenamento di forza o ipertrofia).

Durante il recupero, si sono notati diversi modelli di distribuzione delle sottopopolazioni di leucociti. La conta dei linfociti è scesa leggermente al di sotto dei valori basali e ciò potrebbe essere attribuito a una riduzione del numero di cellule T-citotossiche (CD8+) e cellule natural killer, ma non di cellule T-helper (CD4+). A causa della ridistribuzione delle cellule T-helper e T-citotossiche, il rapporto CD4/CD8 era inferiore durante l'esercizio ma superiore durante il recupero. Un rapporto più basso potrebbe contribuire alla maggiore suscettibilità degli atleti alle infezioni dopo un esercizio fisico intenso, la cosiddetta "finestra aperta".

Osservando le differenze tra i due campioni partecipanti allo studio, i soggetti allenati avevano conteggi di cellule T-citotossiche simili, ma conteggi di cellule T-helper inferiori,

rispetto ai partecipanti non allenati. Ciò ha determinato un rapporto CD4/CD8 inferiore per il gruppo allenato rispetto al gruppo non allenato in ogni momento; la differenza era più marcata 1 ora dopo l'esercizio. Tuttavia, dopo la correzione di Bonferroni queste differenze erano insignificanti.

Sebbene i partecipanti allenati si siano allenati di più rispetto ai partecipanti non allenati, ciò non ha confuso i risultati, poiché le differenze nella durata e nelle ripetizioni erano minime. Eseguito regolarmente, l'esercizio di forza potrebbe causare una modulazione del sistema immunitario, poiché i partecipanti allenati tendevano ad avere una conta ridotta delle cellule T-helper e un rapporto CD4/CD8 ridotto, nonostante fossero ancora entro il range normale.

CAPITOLO 3: IMMUNODEPRESSIONE O IMMUNOSORVEGLIANZA?

3.1: Apoptosi o migrazione linfocitaria

Come anticipato nella descrizione dei risultati post-esercizio degli articoli sopra citati, la diminuzione del numero nei livelli circolanti di linfociti nel periodo di recupero, dopo un esercizio oppure dopo un circuito di forza o ipertrofia ad intensità elevata, viene associata ad un maggiore rischio per i soggetti di suscettibilità all'invasione da parte degli agenti patogeni. A seconda della modalità di esercizio, dell'intensità, della durata e del recupero, l'immunosoppressione può verificarsi e potrebbe contribuire a una maggiore incidenza di infezioni del tratto respiratorio superiore. (Alfons Ramel et al., 2010)

La linfopenia acuta indotta dall'esercizio viene interpretata in modo differenziale: i primi studi hanno ipotizzato un periodo di immunodepressione (definito "finestra aperta"), il che potrebbe spiegare la maggiore suscettibilità alle infezioni delle vie respiratorie superiori osservata nel periodo di recupero precoce. Tuttavia, questa teoria è principalmente limitata a piccoli studi con atleti professionisti, che sono spesso caratterizzati da limitazioni metodologiche. Al contrario, un'interpretazione più recente propone una redistribuzione di linfociti in potenziali siti di infezione (ad esempio mucosa e pelle) piuttosto che una perdita effettiva, aumentando così la sorveglianza immunitaria e la regolazione. (Marit Lea Schlagheck et al., 2020).

L'esercizio di forza (RE) stimola processi adattativi che si esprimono attraverso aumenti di forza, potenza, ipertrofia e resistenza muscolare locale, mentre il raggiungimento di obiettivi specifici e risposte fisiologiche vengono enfatizzati attraverso la manipolazione di variabili prescrittive come la modalità, il carico, il volume, l'ordine di esercizio, l'intervallo di riposo e i tipi di forza da allenare. Sebbene siano stati dimostrati gli effetti positivi del RE sulla forza muscolare, sulla massa muscolare, sulla capacità funzionale, sulla pressione sanguigna, sulla composizione corporea e sui parametri correlati alla salute, si sa meno sugli effetti modulanti di questa modalità di esercizio sui marcatori delle cellule immunitarie di migrazione e apoptosi.

Pertanto, come sostengono gli autori G.B. Pereira, J. Prestes, R.A. Tibana, G.E. Shiguemoto, J. Navalta e S.E.A. Perez in letteratura nell'articolo "Acute resistance training affects cell surface markers for apoptosis and migration in CD4+ and CD8+ lymphocytes" del 2012 (Elsevier), è rilevante evidenziare l'importanza di caratterizzare e descrivere la

risposta immunitaria all'RE acuta, potendo aiutare la progettazione futura e la prescrizione dose-risposta.

In questo senso, è noto che la conta dei linfociti nel sangue scende al di sotto dei valori di riposo (linfocitopenia) entro 30 minuti a 2 ore dalla cessazione dell'esercizio e torna naturalmente ai valori normali entro 6-24 ore. Parte di questa diminuzione dei linfociti può essere associata alla morte cellulare programmata (apoptosi), allo spostamento delle cellule dalla circolazione (migrazione) o a una combinazione di entrambi. Tuttavia, non è certo se l'allenamento di forza ipertrofico (RT) agisca come stimolo sufficiente per indurre l'apoptosi e la migrazione nel sottoinsieme delle cellule T CD8+ e CD4+.

Lo scopo del presente studio era quello di indagare gli effetti acuti dell'allenamento ipertrofico come raccomandato dall'ACSM [2009] sull'apoptosi e la migrazione delle cellule T CD4+ e CD8+ in individui alle prime armi. Un obiettivo secondario era quello di indagare la risposta delle cellule immunitarie a diverse lunghezze di intervallo di riposo (hyper-1 min e hyper-3 min).

Pereira et al., hanno ipotizzato che le cellule T CD8+ potrebbero mostrare una maggiore reattività alla migrazione e all'apoptosi, soprattutto nel recupero precoce dall'esercizio (fino a 2 ore), con valori maggiori durante un intervallo di riposo più breve.

Il campione era composto da dodici soggetti sani, di cui tre uomini e nove donne. I partecipanti sono stati considerati principianti secondo ACSM linee guida [2009]. Sono state incluse anche le donne perché né il sesso né la fase del ciclo mestruale influenzano l'apoptosi linfocitaria indotta dall'esercizio. Gli esercizi testati erano: chest press, leg press, front lat pulldown, seated leg extension, upright row, seated leg curl, triceps extension, calf rise e biceps curl, da eseguire al 10RM per tre serie. I campioni di sangue sono stati ottenuti in quattro punti temporali: prima (PRE) e immediatamente dopo l'esercizio (POST), 2 e 24 ore dopo il completamento della sessione.

È stato consentito un intervallo di riposo di 1 o 3 minuti tra le serie e gli esercizi, la durata totale della sessione è stata di 50-80 minuti. Sette giorni dopo la prima sessione RT, i soggetti hanno completato una seconda prova con le stesse caratteristiche del protocollo, ad eccezione dell'intervallo di riposo che variava da quello utilizzato nella sessione

precedente. Ai partecipanti è stato chiesto di eseguire ogni ripetizione a una velocità moderata (ad es., 3 s per le fasi concentrica ed eccentrica, rispettivamente).

Per quanto riguarda il comportamento delle cellule T-helper (CD4+) al termine della sessione di esercizi con 1 minuto di recupero (Hyper-1), è stato osservato innanzitutto un aumento significativo della conta cellulare 2 ore dopo l'esercizio (Fig. 3.1C), inoltre gli effetti riportano un aumento della percentuale positiva per il fenomeno dell'apoptosi e della migrazione, che si verificano immediatamente dopo e 24 ore dopo la cessazione degli esercizi, senza riscontrare differenze 2 ore dopo (Fig. 3.2A).

Nel caso dell'Hyper-3, la percentuale di cellule CD4 positive per l'apoptosi è aumentata 2 e 24 ore dopo l'inizio del recupero. Al contrario, le cellule CD4 positive per la migrazione sono diminuite 2 e 24 ore dopo gli esercizi. Inoltre, osservando il grafico, si può notare come non ci sia stata differenza nella conta dei CD4 per l'andamento apoptotico e migratorio immediatamente dopo l'RT (Fig. 3.2B).

La conta totale delle cellule CD8 non ha presentato alcun cambiamento dopo Hyper-1 e Hyper-3 (Fig. 3.1B), tuttavia c'è stato un aumento significativo dell'apoptosi e della migrazione immediatamente dopo, 2 e 24 ore dopo entrambi i protocolli di recupero (Fig. 3.2C e 3.2D). I confronti tra Hyper-1 e Hyper-3 non hanno rivelato differenze tra gli stessi punti temporali.

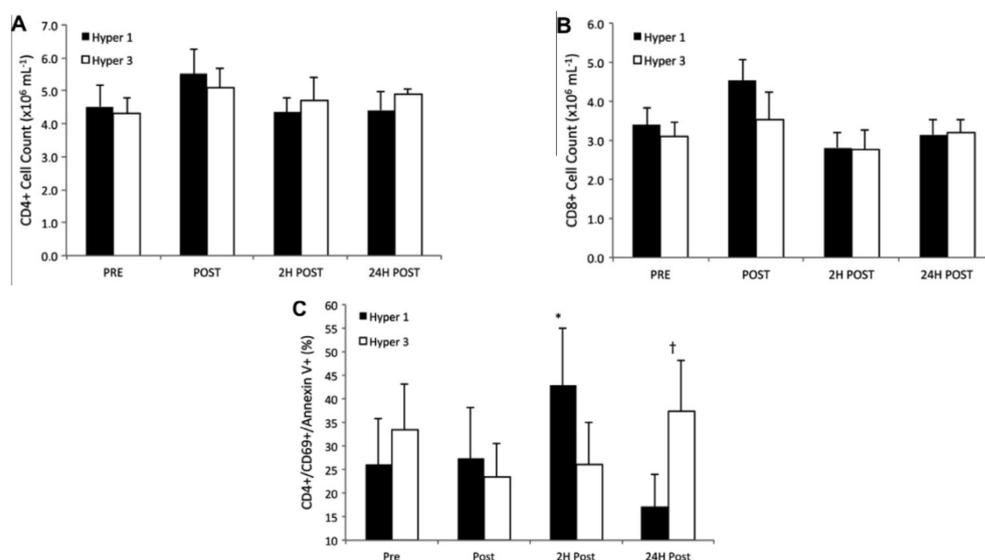


Fig. 3.1: CD4+ (A), CD8+ (B) cell count (average \pm SEM) and percentage of CD4+/CD69+/annexin V+ cells (C) at rest, immediately following RT exercise, and 2 and 24 h following bouts following ACSM recommendations for novice individuals with 1 min (Hyper 1) or 3 min (Hyper 3) rest periods

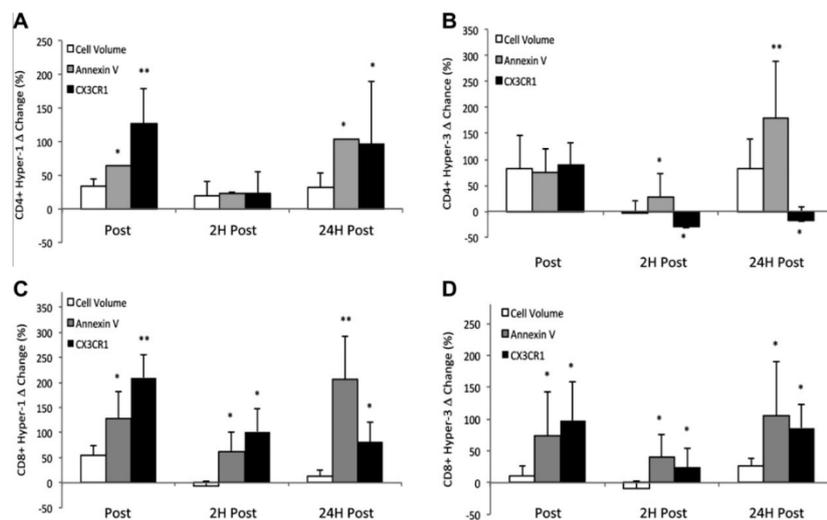


Fig.3.2: Data (average \pm SEM) is for cell count, apoptosis (annexin V+), and cellular migration (CX3CR1+) in CD4+ and CD8+ lymphocytes at rest, immediately following RT exercise, and 2 and 24 h following bouts following ACSM recommendations for novice individuals with 1 min (Hyper 1) or 3 min (Hyper 3) rest periods. post-sessions.

Sebbene le sessioni di RT prescritte nel presente studio fossero conformi alle raccomandazioni dell'ACSM [2009] per individui alle prime armi, è stata riscontrata un'apoptosi e una migrazione significative di linfociti CD4+ e CD8+ anche 24 ore dopo l'esercizio, con effetti minimi della durata dell'intervallo di riposo.

Gli autori hanno osservato che la migrazione di sottoinsiemi di linfociti verso altri compartimenti corporei potrebbe essere responsabile della diminuzione dei linfociti del sangue piuttosto che dell'apoptosi. Infatti, l'effetto di ripetuti esercizi intermittenti ad alta intensità sulla migrazione dei sottoinsiemi di linfociti ha riscontrato una diminuzione delle cellule CD8+ accompagnata da un aumento significativo del recettore di migrazione cellulare CX3CR1. Ciò è coerente con i risultati di precedenti indagini, rafforzando l'idea della migrazione dei linfociti piuttosto che dell'apoptosi.

Dai grafici si può notare che il sottoinsieme dei linfociti CD8+ presenta una maggiore reattività rispetto ai CD4+ per apoptosi e migrazione dopo una sessione di RT. Infatti, è stato riportato che l'esercizio fisico influisce sulla redistribuzione delle cellule CD8+ in misura maggiore rispetto alle cellule CD4+, a causa del fatto che le cellule CD8+ hanno un numero maggiore di recettori β 2-adrenergici noti per essere presenti sulle cellule T citotossiche.

3.2: La teoria dell'open window

Nel paragrafo precedente si è delucidata l'ipotesi per la quale la diminuzione dei livelli circolanti di linfociti, dopo un allenamento di forza o ipertrofia, sia dovuta al fenomeno di apoptosi o migrazione cellulare. Al contrario, un'interpretazione diversa è stata attribuita alla teoria dell'open window, la cosiddetta "finestra aperta", secondo la quale l'abbassamento dei livelli di linfociti circolanti nel sangue periferico post esercizio fisico intenso e prolungato potrebbe esporre il soggetto ad un rischio maggiore di contrarre infezioni, in quanto le cellule immunitarie deputate alla difesa contro i patogeni sono presenti in misura minore.

Innanzitutto, l'esercizio vigoroso acuto ha un profondo effetto sulla composizione fenotipica e sulla capacità funzionale del sistema immunitario. In effetti, il comportamento di quasi tutte le popolazioni di cellule immunitarie nel flusso sanguigno viene in qualche modo alterato durante e dopo l'esercizio. In questo scenario, altri fattori presenti prima di una sessione acuta di esercizio, come stress psicologico e ansia, o carenze nutrizionali, che sono noti per avere un impatto sulla regolazione immunitaria, hanno probabilmente un impatto sulla competenza immunitaria e contribuiscono soprattutto al rischio di infezioni acute del tratto respiratorio superiore (URTI) genuine, piuttosto che ai cambiamenti immunitari acuti e transitori che si verificano dopo la sessione acuta di esercizio stessa. Pertanto, è importante considerare che altri fattori sottostanti, spesso non misurati nel contesto di studi su esercizio fisico e malattia, probabilmente svolgono un ruolo maggiore nel rischio di infezione, rispetto alla partecipazione all'esercizio fisico di per sé. La linfopenia acuta e transitoria, invece di sopprimere la competenza immunitaria, è benefica per la sorveglianza e la regolazione immunitaria. In effetti, è ampiamente proposto che l'esercizio ridistribuisca le cellule immunitarie nei tessuti periferici (ad esempio superfici mucose) per condurre la sorveglianza immunitaria.

Nel complesso, se si osservano sintomi di URTI dopo un esercizio vigoroso, è improbabile che la causa sia infettiva. Tuttavia, se venisse confermata l'infezione o la compromissione immunitaria, sarebbe più probabile che il loro fattore scatenante sia il benessere fisico, nutrizionale e psicologico dell'individuo prima di intraprendere la sessione di esercizio vigoroso acuto. Nel contesto di eventi sportivi con partecipazione di massa, ad esempio, è probabile che una maggiore esposizione a patogeni o l'influenza di fattori ambientali, che condizionano la funzione immunitaria, spieghino molto probabilmente gli episodi infettivi. (John P. Campbell e James E. Turner, 2018).

CONCLUSIONI

Per concludere l'argomento discusso in questa revisione scientifica, avendo indagato i risultati conseguenti a diverse sessioni di allenamento a scopo ipertrofico o di forza, la risposta alla domanda alla base del presente elaborato "una sessione di allenamento di forza intenso espone maggiormente l'atleta al rischio di abbassare le sue difese immunitarie nel periodo post-esercizio?", è la seguente.

Mettendo a confronto i risultati dei vari studi presi in analisi si può concludere che, sulla base delle prove esistenti, sembra che un esercizio di forza o ipertrofia ad alte dosi induca una linfocitosi acuta delle cellule T CD8+ e T CD4+ durante l'esercizio e una potenziale diminuzione transitoria della conta cellulare dopo l'esercizio, prima di tornare alla linea di base. La motivazione della linfopenia dopo l'allenamento si divide tra l'ipotesi di apoptosi delle stesse cellule CD4+ CD8+, l'ipotesi di migrazione cellulare linfocitaria verso altri compartimenti corporei e la teoria dell'immunosoppressione data dalla "finestra aperta". La motivazione più probabile è che si verifichi una temporanea migrazione dei sottoinsiemi linfocitari verso altri compartimenti corporei. L'ipotesi dell'immunodepressione è stata contestata nella misura in cui la drastica riduzione del numero e della funzione dei linfociti 1-2 ore dopo l'esercizio fisico riflette in realtà una ridistribuzione transitoria delle cellule immunitarie nei tessuti periferici. Questo suggerisce un aumento dello stato di sorveglianza e regolazione immunitaria, piuttosto che una soppressione immunitaria.

Le possibili ragioni delle differenze nelle risposte osservate possono essere correlate a lievi variazioni nel volume di esercizio o differenze nella tempistica delle raccolte di sangue rispetto all'inizio dell'esercizio.

Riassumendo, il maggiore rischio di esposizione di contrarre infezioni nel periodo di recupero, in cui si verifica una linfopenia temporanea, non è da attribuire unicamente alla sessione vigorosa di resistance training, sebbene il numero di cellule T CD4+ e CD8+ diminuisca, poiché questa diminuzione temporanea torna ai livelli basali nelle ore successive. Un periodo di recupero adeguato dopo allenamenti di forza o ipertrofia è tuttavia necessario al corretto ripristino dei conteggi linfocitari nella loro sede.

BIBLIOGRAFIA

- Kim E. Barrett, Susan M. Barman, Scott Boitano, Heddwen L. Brooks. *Fisiologia medica di Ganog*, Piccin 2017.
- Jürgen Weineck. *L'allenamento ottimale*, Calzetti Mariucci 2009.
- G. Gegory Haff, N. Travis Triplett. *Manuale di condizionamento fisico e di allenamento della forza*. National Strength and Conditioning Association (NSCA), Calzetti Mariucci 2020.
- Antonio Paoli, Marco Neri, Antonino Bianco. *Principi di metodologia del fitness*, Erika editrice 2010.
- Ramel A, Wagner KH, Elmadfa I. Acute impact of submaximal resistance exercise on immunological and hormonal parameters in young men (impatto acuto dell'esercizio di forza sub massimale sui parametri immunologici e ormonali nei giovani uomini). *J Sports Sci.* 2003 Dec;21(12):1001-8. doi: 10.1080/02640410310001641395. PMID: 14748457.
- Ihalainen J, Walker S, Paulsen G, Häkkinen K, Kraemer WJ, Härmäläinen M, Vuolteenaho K, Moilanen E, Mero AA. Acute leukocyte, cytokine and adipocytokine responses to maximal and hypertrophic resistance exercise bouts (la risposta acuta di leucociti, citochine e adipochine ad episodi di esercizio massimale ed ipertrofico di forza). *Eur J Appl Physiol.* 2014 Dec;114(12):2607-16. doi: 10.1007/s00421-014-2979-6. Epub 2014 Aug 22. PMID: 25145982.
- Pereira GB, Prestes J, Tibana RA, Shiguemoto GE, Navalta J, Perez SE. Acute resistance training affects cell surface markers for apoptosis and migration in CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes (l'allenamento acuto di forza influenza i marcatori di superficie cellulari per l'apoptosi e la migrazione). *Cell Immunol.* 2012 Oct;279(2):134-9. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.11.002. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23246503.
- Schlagheck ML, Walzik D, Joisten N, Koliymitra C, Hardt L, Metcalfe AJ, Wahl P, Bloch W, Schenk A, Zimmer P. Cellular immune response to acute exercise: Comparison of endurance and resistance exercise (la risposta delle cellule immunitarie all'esercizio acuto: confronto tra esercizio di resistenza e di forza). *Eur J Haematol.* 2020 Jul;105(1):75-84. doi: 10.1111/ejh.13412. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32221992.
- Nieman DC, Henson DA, Sampson CS, Herring JL, Suttles J, Conley M, Stone MH, Butterworth DE, Davis JM. The acute immune response to exhaustive resistance exercise (la risposta immunitaria acuta all'esercizio di forza esaustivo). *Int J Sports Med.* 1995 Jul;16(5):322-8. doi: 10.1055/s-2007-973013. PMID: 7558530.
- Prestes J, Pereira GB, Tibana RA, Navalta JW. The acute response of apoptosis and migration to resistance exercise is protocol-dependent (la risposta acuta dell'apoptosi e della migrazione all'esercizio di forza è protocollo-dipendente). *Int J Sports Med.* 2014 Nov;35(12):1051-6. doi: 10.1055/s-0034-1370922. Epub 2014 May 9. PMID: 24816885.
- Campbell JP, Turner JE. *Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan* (Sfatare il mito della soppressione immunitaria indotta da esercizio: Ridefinire l'impatto dell'esercizio sulla salute immunologica nel corso della vita). *Front*

Immunol. 2018 Apr 16;9:648. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648. PMID: 29713319; PMCID: PMC5911985.

- Ozkal, Ozden. *Immune System and Its Adaptation to Exercise. (L'esercizio regola il sistema immunitario).* *Functional Exercise Anatomy and Physiology for Physiotherapists.* Cham: Springer International Publishing, 2023. 505-518. (Il sistema immunitario e il suo adattamento all'esercizio).
- Wang J, Liu S, Li G, Xiao J. *Exercise Regulates the Immune System (L'esercizio regola il sistema immunitario).* *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1228:395-408. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_27. PMID: 32342473.
- Scheffer DDL, Latini A. *Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs (Risposta del sistema immunitario indotta dall'esercizio: stato antinfiammatorio degli organi periferici e centrali).* *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165823. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165823. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360589; PMCID: PMC7188661.
- Baskerville R, Castell L, Bermon S. *Sports and Immunity, from the recreational to the elite athlete (Sport e Immunità, dal dilettante all'atleta d'élite).* *Infect Dis Now.* 2024 Jun;54(4S):104893. doi: 10.1016/j.idnow.2024.104893. Epub 2024 Mar 24. PMID: 38531477.

SITOGRAFIA

- <https://exerciseimmunology.com/>
- https://www.epicentro.iss.it/attivita_fisica/linee-guida-oms-2020