



KEYWORDS

Immune system, open window, performance, sport, sport coach

Sistema immunitario nell'esercizio fisico: amico o nemico?

IL SISTEMA IMMUNITARIO E L'ESERCIZIO FISICO: LO STATO DELL'ARTE

Mai come durante la pandemia Covid-19, il rapporto tra esercizio fisico e sistema immunitario ha destato maggiore attenzione. Tuttavia, se da un lato sono chiari

gli effetti benefici per la salute conseguenti ad un'attività fisica regolare, meno consistenti sono le evidenze sul ruolo attivo del sistema immunitario in risposta all'allenamento.

Gli effetti causali esercizio fisico-salute sono numerosi e ben documentati relativamente a ca-

pacità aerobica, forza e funzionalità, ma anche a salute mentale, processo di invecchiamento, obesità, sindrome metabolica, rischio di malattie croniche come diabete mellito, cancro, malattie cardiovascolari, artrite e salute delle ossa e delle articolazioni. ("Physical Activity Guidelines for Americans,," 2008)



Dott. Gian Mario Migliaccio,
dottore di ricerca, biologo
XXXXXXXX@XXXXXX



Dott. Luigi Cervone,
chinesiologo e tecnico sportivo
XXXXXXXX@XXXXXX



Dott. Paolo Penso,
metodologo dello sport e formatore scuola dello sport
XXXXXXXX@XXXXXX

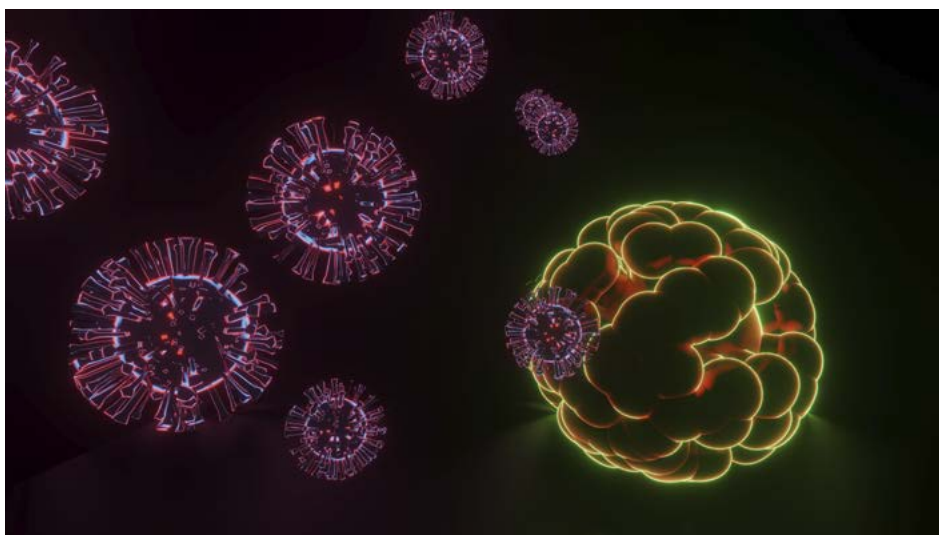
Allo stesso modo, ma con maggiore consistenza scientifica e medica, le evidenze indicano che l'inattività fisica è un grave problema di salute pubblica, con una vasta gamma di effetti dannosi. Oltre il 50% dello stato di salute può essere attribuito a comportamenti non salutari, con fumo, dieta e inattività fisica come principali contributori. (Thompson et al., 2020)

Di conseguenza, le linee guida per promuovere l'attività fisica a beneficio della salute sviluppate da organismi nazionali e sovranazionali come l'OMS sono univocamente improntate a raccomandarne dosi minime quotidiane da osservare per evitare la sedentarietà.

Dal 2020, sottolineando l'importanza di intraprendere regolarmente attività sia aerobiche che di rafforzamento muscolare, queste linee guida hanno incluso raccomandazioni specifiche per popolazioni sensibili, comprese le donne in gravidanza e dopo il parto, e le persone che vivono con condizioni croniche o disabilità. (Bull et al., 2020)

L'immunologia dell'esercizio è invece un campo relativamente nuovo – il 90% delle pubblicazioni è successivo al 1990 – ma in rapida crescita. La relativa letteratura sta consentendo di comprendere gli effetti dell'attività fisica e dell'allenamento sulla risposta immunitaria integrata; effetti che includono le influenze indotte dall'esercizio sui meccanismi immunitari sia innati che adattivi, la sorveglianza immunitaria, l'infiammazione acuta e cronica e la traiettoria dell'immunosenescenza.

Il rimodellamento del sistema immunitario con l'età, infatti, contribuisce in modo sostanziale alla



cattiva salute degli anziani, con un aumento del rischio di infezioni, cancro e malattie infiammatorie croniche che concorrono alla multimorbilità legata all'età. (Duggal et al., 2019)

Sotto il profilo clinico e quello strettamente sportivo, uno degli aspetti più intriganti e potenzialmente rilevanti dell'esercizio attiene ai suoi effetti sulla vulnerabilità degli atleti alle infezioni - in particolare del tratto respiratorio superiore - soprattutto quando si tratta di agonisti impegnati in competizioni dove la malattia delle vie respiratorie superiori è la ragione più comune per la presentazione non correlata a lesioni a una clinica di medicina dello sport, rappresentando il 35-65% delle presentazioni di malattia. (Gleeson & Pyne, 2016)

Pur se materia di recente considerazione da parte della comunità scientifica, è da notare che, in pochi anni, ulteriori aree di interesse sono state aggiunte al campo dell'immunologia dell'esercizio, tra cui l'effetto interattivo della nutrizione, gli effetti sull'invecchiamento del sistema immunitario e le citochine infiammatorie.

I progressi tecnologici nella spettrometria di massa hanno consentito l'applicazione di approcci di biologia del sistema, ovvero metabolomica, proteomica, lipidomica e caratterizzazione del microbioma, agli studi di immunologia dell'esercizio.

Per il futuro queste metodologie miglioreranno la comprensione meccanicistica di come le perturbazioni immunitarie indotte dall'esercizio riducono il rischio di malattie croniche comuni. (David C. Nieman & Wentz, 2019)

LA RISPOSTA IMMUNITARIA ALL'ESERCIZIO. SEGNALI DALLA RICERCA

L'entità e la natura della risposta del sistema immunitario all'esercizio fisico sono commisurate all'intensità e alla durata del carico di lavoro; esamineremo dunque tale risposta per cercare di dare un contributo alla comprensione per chi opera nel campo dell'esercizio fisico.

Maggiore consistenza scientifica è disponibile e concorde sul fatto che periodi regolari di esercizio di moderata intensità di breve durata, entro i 45 minuti, siano



benefici per la difesa immunitaria dell'individuo, in particolare negli anziani e nelle persone con malattie croniche.

Tuttavia, minore consistenza e maggiori criticità si riscontrano in merito alle attività più intense e prolungate.

Il carico di infezione è segnalato come elevato tra gli atleti di élite, e il numero di giorni di allenamento persi durante la preparazione per i principali eventi sportivi è stato secondo solo agli infortuni sport-specifici.

Queste evidenze hanno supportato l'ipotesi secondo cui l'esercizio intenso, superiore alle quantità raccomandate dalle linee guida sull'attività fisica, può sopprimere l'immunità e aumentare il rischio di infezione (Simpson et al., 2020).

La spiegazione del fenomeno può essere di fatto messa in relazione con l'aumento dell'intensità

dell'esercizio fisico e l'interazione con il sistema linfoide.

Il sistema linfoide fa parte del sistema circolatorio e del sistema immunitario; comprende una rete di vasi linfatici che trasportano un liquido chiaro chiamato linfa verso il cuore.

Durante gli esercizi con intensità da moderata a vigorosa, il sistema linfoide ed i tessuti linfoidi periferici reclutano nel compartimento sanguigno tipi specifici di cellule immunitarie con elevate funzioni effettrici e citotossiche - quali neutrofilii, monociti, cellule natural killer (NK), cellule T citotossiche, cellule T TCR- $\gamma\delta$ e cellule B immature.

Di contro, durante il recupero dall'esercizio, l'uscita di linfociti e monociti (parte dei globuli bianchi) è rapida e si verifica entro pochi minuti dal termine dell'attività.

Si tratta di linfociti e monociti non classici, che mostrano fenotipi

con aumentate funzioni effettrici e di migrazione tissutale dovuta a vari fattori, tra cui l'aumento delle forze emodinamiche, la produzione di ormoni, la temperatura corporea e i livelli di citochine. (Rooney et al., 2018)

Le citochine sono glicoproteine solubili che mediano la comunicazione interna ed esterna tra cellule, organi e sistemi di organi in tutto il corpo. I mediatori pro e antinfiammatori costituiscono le citochine infiammatorie, che sono modulate da vari stimoli, tra cui attività fisica, traumi e infezioni.

Con l'attività fisica si osserva un aumento transitorio delle cellule immunitarie che sembra favorire l'immunosorveglianza e la protezione dell'ospite contro i patogeni, stimolando l'attività antivirale dei macrofagi tissutali e agevolando il ricircolo delle immunoglobuline e la produzione di citochine antinfiammatorie come IL-10, IL-1ra e IL-6 di derivazione muscolare, e dunque ad azione antinfiammatoria e immunoregolatoria. (David C. Nieman & Wentz, 2019)

L'attività fisica influenza la produzione di citochine locali e sistemiche a diversi livelli, spesso mostrando una sorprendente somiglianza con la risposta delle citochine a traumi e infezioni. (Moldoveanu et al., 2001)

La produzione dei globuli bianchi avviene nel midollo osseo che produce normalmente tra i 4000 e i 10000 globuli bianchi per microlitro di sangue.

Durante l'esercizio fisico, la stimolazione meccanica stimola il midollo osseo, aumentando la fornitura di progenitori linfoidi per tipi specifici di cellule immunitarie, inclusi cellule dendritiche convenzionali, linfociti T, B e NK. (Shen et al., 2021)

Come dimostrato in studi clinici, questo effetto generato dall'esercizio può aiutare a contrastare la tipica diminuzione dei progenitori linfoidi legata all'età. (de Araújo et al., 2013)

L'esercizio costante e moderato potrebbe anche migliorare le risposte anticorpali alle vaccinazioni e ridurre morbilità e mortalità delle malattie infettive.

Rispetto alla popolazione sedentaria, infatti, la popolazione che rispetta le linee guida sull'esercizio fisico ha una minore esposizione al rischio ed è stata collegata a tassi di incidenza ridotti per l'influenza, il raffreddore comune e i casi gravi di COVID-19, con tassi di mortalità ridotti per polmonite e altre infezioni virali e batteriche in generale. (Hamer et al., 2020)

Si segnala, per inciso, che la combinazione di vari fattori di rischio, quali inattività fisica, fumo di sigaretta e obesità ha aumentato il rischio di ricovero per COVID-19 di 4,4 volte rispetto agli stili di vita ottimali, e che altri dati supportano la riduzione dei tassi di incidenza e mortalità per influenza e polmonite. (Salgado-Aranda et al., 2021)

I dati emergenti suggeriscono pertanto che l'esercizio fisico

moderato e costante può avere effetti benefici sulla risposta immunitaria integrata, costituendo una base fisiologica per aumentare le difese dell'ospite contro le infezioni. (Wu et al., 2016)

L'ALTA INTENSITÀ APRE UNA "FINESTRA" NEL SISTEMA IMMUNITARIO?

Come visto la risposta dell'esercizio fisico sul sistema immunitario è strettamente legata all'intensità dello stesso.

L'aumento più marcato dell'emodinamica e del rilascio di catecolamine e glucocorticoidi a seguito dell'attivazione del sistema nervoso simpatico e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in risposta all'esercizio più intenso evoca una marcata leucocitosi – aumento dei livelli ematici dei globuli bianchi – oltre alla illustrata ridistribuzione delle cellule effettrici tra il compartimento sanguigno e i tessuti linfoidi e periferici. A ciò segue una riduzione del numero dei leucociti circolanti, in relazione anche all'intensità dell'attività. Più precisamente, durante l'esercizio intenso incrementa sensibilmente il numero dei neutrofilii e dei monociti – e, in generale, di tutte le sottopopolazioni leucocitarie, attivate dai recettori β 2-ad-

renergici sensibili alle catecolamine – per poi ridursi nel recupero, determinando una leucopenia e conseguente immunodepressione di natura transitoria. (Walsh et al., 2011)

Il numero dei neutrofilii – e, di conseguenza, il totale dei leucociti – continua ad aumentare dopo l'esercizio, anche fino a 6 ore dalla sua conclusione se l'attività ha superato le due ore di durata, con un picco alla seconda ora – anche se l'attività fagocitica risulta depressa. Il ritorno alle condizioni basali avviene in circa 24 ore.

Il numero dei linfociti, invece, dopo un aumento nell'immediato post-esercizio, decrementa rapidamente: in seguito ad un esercizio ad alta intensità o molto prolungato, può raggiungere tassi di linfopenia clinica, per ritornare a livelli basali entro 4-6 ore.

L'idea che un esercizio prolungato e intenso provochi una "finestra aperta" (open window) di immunodepressione durante il recupero dopo l'esercizio è ben accettata, seppur con alcune evidenze in disaccordo.

In particolare, ciò che avviene si osserva dopo prestazioni impegnative di endurance, dove il numero di cellule NK può necessitare anche di 7 giorni per tornare a livelli normali.



Tale fenomeno è probabilmente imputabile ad una traslocazione periferica delle cellule NK in reazione alla presenza di antigeni nei siti periferici, soprattutto polmoni e intestino.

Un atleta che maggiormente può andare incontro a questa situazione è tuttavia un atleta soggetto ad una contemporanea presenza di stress, non solo di natura sportiva, collegata ad un possibile stato di deficit di recupero. (Vitale et al., 2019)

Questa sommatoria di elementi concorre a creare uno stato di overreaching non funzionale che, da solo, interferisce con il sistema immunitario. (Lakier Smith, 2003)

L'eventuale stato di overreaching non funzionale acuisce questa immunodepressione, aumentandone la durata e i potenziali rischi, anche a causa della incipiente e debilitante sindrome da overtraining.

Del resto, il danno muscolare indotto dall'esercizio (EIMD) può attivare le cellule immunitarie necessarie a promuovere la rigenerazione dei muscoli scheletrici. È tuttavia un'area complessa, dove una serie di fattori come sesso, età, alimentazione, livello di forma fisica, genetica e familiarità con l'attività fisica, influenzano l'entità del decremento delle prestazioni e il decorso temporale del recupero dopo l'EIMD. (Markus et al., 2021)

I leucociti sembrano essere mobilitati dalla rottura del sarcomero in seguito a diverse contrazioni muscolari accompagnate dalla produzione di citochine infiammatorie e specie reattive dell'ossigeno. (Paulsen et al., 2012)

L'EIMD è seguito da una riduzione a breve termine della forza muscolare e un aumento del gonfi-

re muscolare localizzato, quindi indolenzimento muscolare a insorgenza ritardata e compromissione dell'apprendimento delle abilità motorie. (Leite et al., 2019) L'immunosoppressione transitoria che si verifica dopo l'esercizio prolungato ad alta intensità - relativa soprattutto a linfociti e cellule NK, ma anche a IgA salivari - è associata ad un aumento del rischio dell'ospite di subire infezioni virali o batteriche secondo una teoria che, come visto, è stata comunemente definita "open window".

Detta teoria non è tuttavia unanime: è stato sostenuto che, sebbene numerosi studi abbiano osservato una risposta immunosoppressiva dopo periodi di esercizio prolungati e intensi, non sono stati osservati cambiamenti nella funzione immunitaria, e quindi che la riduzione della frequenza e della funzione dei linfociti e di altre cellule immunitarie nel sangue periferico, nelle ore successive a un esercizio vigoroso e prolungato, non rifletterebbe una effettiva soppressione immunitaria. (Campbell & Turner, 2018; Kakanis et al., 2010)

La linfopenia osservata rappresenterebbe uno stato intensificato di sorveglianza immunitaria e regolazione immunitaria guidato da una mobilitazione preferenziale delle cellule ai tessuti periferici. Sarebbe pertanto un equivoco etichettare qualsiasi forma di esercizio acuto come immunosoppressivo. (Campbell & Turner, 2018)

Ad esempio, non sono state registrate alterazioni nei linfociti T helper-2 dopo 2,5 ore di esercizio di resistenza eseguito al 75% del consumo massimo di ossigeno in corridori allenati, suggerendo che non vi era alcuna immunosoppressione post-esercizio. (Lakier

Smith, 2003)

Un moderato esercizio di resistenza (<2 h, allo stato stazionario del lattato vicino a 2 mmol.l⁻¹, o <30 min allo stato stazionario del lattato di 4 mmol.l⁻¹) ha prodotto cambiamenti minori nella funzione immunitaria rispetto all'esercizio faticoso (~100 % soglia anaerobica o superiore, o >2 h di esercizio di resistenza esauritivo). Inoltre, ogni volta che una sessione di esercizi di resistenza acuta ha causato una apprezzabile risposta immunosoppressiva, questa è stata considerata relativamente contenuta nella misura della sua funzione cellulare. (David C. Nieman & Wentz, 2019)

Sebbene alcuni studi definiscano quindi persino speculativa la teoria in parola, in particolare in riferimento al rischio di infezione da COVID-19, resta possibile che una sessione di esercizio intenso o di estrema resistenza (intensità superiore al 100% della soglia anaerobica o 2-3 ore di esercizio di resistenza esauritivo) sia in grado di evocare una maggiore immunodepressione. (Ferreira-Júnior et al., 2020)

IL RISCHIO DI INFEZIONE DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE (URTI)

Sotto il profilo clinico, uno dei parametri più utili della funzione immunitaria è l'incidenza di infezioni nel tratto respiratorio superiore, definito URTI - acronimo di upper respiratory tract infections. (Kostka et al., 2008)

Nell'ambito dell'esercizio di resistenza, alcuni studi hanno riportato incidenze maggiori di infezioni in atleti impegnati in lavoro più lieve rispetto a chi eseguiva esercizi di resistenza maggiori:



nella valutazione di 273 corridori, nel corso di 2 mesi di allenamento prima di una gara di 5 km, 10 km e mezza maratona, coloro che si preparavano per una mezza maratona presentavano casi di URTI inferiori (6,8%) rispetto ai corridori che si preparavano per le gare di 5 e 10 km (17,9%). Tuttavia, i dati suggeriscono che gli atleti impegnati in allenamenti e gare continuative e di alto livello possono sperimentare episodi meno infettivi rispetto ai corridori ricreativi a causa degli effetti diretti e indiretti sull'immunosorveglianza. Inoltre, l'esperienza di gara stressante non sembra aumentare il rischio di contrarre un'infezione respiratoria acuta. (D C Nieman et al., 1989)

È stato d'altra parte riscontrato che il 12,9% dei partecipanti alla Maratona di Los Angeles riportava episodi di infezione durante la settimana successiva alla maratona rispetto a solo il 2,2% dei 134 corridori allenati in modo simile che avevano partecipato all'evento. (D C Nieman et al., 1990)

Dopo la Maratona di Stoccolma del 2000, è stato osservato un aumento del tasso di infezioni tra gli atleti rispetto ai corridori ricreativi; aumento che è stato attribuito al maggior volume di allenamento eseguito dagli atleti. (Ekblom et al., 2006).

Analogamente, è stato rilevato che solo il 19% dei corridori ricreativi riportava URTI, mentre il 45% degli atleti mostrava URTI nei 15 giorni successivi alla Maratona di Londra del 2010. Va precisato, tuttavia, che l'URTI presentata dal 58% dei corridori era di natura allergica piuttosto che infettiva, giacché la maratona si era svolta durante la stagione dei pollini, e quindi degli aller-

geni. (Robson-Ansley et al., 2012) Tuttavia, anche ulteriori studi più recenti hanno confermato un aumento dei sintomi dell'URTI durante la stagione agonistica o durante i periodi di eccessivo stress da allenamento. (Rico-González et al., 2021)

Va altresì evidenziato che il maggiore volume di allenamento eseguito dagli atleti può aumentare il profilo delle cellule T-helper, portando all'immunità cellulo-mediata, predisponendo di conseguenza gli atleti a reazioni allergiche e una maggiore frequenza di infezioni del tratto respiratorio superiore come la rinite allergica o infezioni correlate ad allergie non diagnosticate piuttosto che a processi infettivi.

Anche l'asma non diagnosticata o trattata in modo inappropriato è comune nelle valutazioni cliniche di atleti d'élite che soffrono di URTI ricorrenti. Gli atleti ad alte prestazioni dovrebbero essere sottoposti ad un'approfondita valutazione clinica per escludere condizioni curabili sottostanti di infiammazione respiratoria. (Gleeson & Pyne, 2016)

Le esposte contraddizioni potrebbero essere correlate alle differenze nel livello di allenamento. Soltanto alcuni studi hanno riportato riduzioni della risposta proliferativa dei linfociti, e soppressione della funzione dei neutrofilii: è stato quindi sostenuto che i risultati contrastanti possano imputarsi a differenze nel disegno della ricerca tra gli studi - studi trasversali rispetto a studi longitudinali; all'intensità e al volume dell'esercizio; allo stato e al livello individuale di allenamento; ai parametri del sistema immunitario valutati; e ad influenze genetiche su URTI. (Spence et al., 2007)

Poiché la maggior parte degli studi disponibili si basa su sintomi

URTI auto-riferiti, non sono mancati inviti a considerare la correlazione con una certa cautela. Un numero limitato di studi ha misurato i parametri della funzione immunitaria e l'incidenza di URTI contemporaneamente, attraverso distinti programmi di allenamento, ipotizzando una relazione causale tra l'immunità e allenamento. La maggiore suscettibilità degli agonisti ad infezioni del tratto respiratorio superiore nel periodo successivo allo sforzo sembra corroborata anche dal monitoraggio delle IgA: alcuni studi hanno riportato un calo fino al 20-25% delle IgA salivari dopo l'esercizio, tuttavia, altri studi non mostrano questo effetto. (Blannin et al., 1998; Tomasi et al., 1982)

È stato suggerito che i risultati discordanti potrebbero essere dovuti a differenze intraindividuali - esacerbate a livello interindividuale - prodotte da molteplici fattori come sonno, ritmi circadiani, stress psicologico, dieta e salute orale. In ogni caso, anche l'uso delle IgA salivari come singola misura della competenza immunitaria nelle ore e nei giorni successivi all'esercizio va interpretato con cautela, considerando che non è mai stato dimostrato che l'esercizio sopprima la produzione di immunoglobuline cellulari a livello sistemico. (Simpson et al., 2020)

Giova aggiungere che è stata di recente esaminata l'evidenza circa il valore di possibili contro-misure all'URTI in atleti impegnati in attività pesanti agendo relativamente all'igiene del sonno, all'uso di tecniche per ridurre lo stress e, soprattutto, alla corretta alimentazione ed eventuale integrazione, considerando quindi pacifico un certo decremento della funzione immunitaria. (Cicchella et al., 2021)

RISPOSTA IMMUNITARIA ALL'ESERCIZIO SEGNALI DAL CAMPO

In questa prima parte abbiamo analizzato il rapporto tra esercizio fisico e sistema immunitario considerando le evidenze scientifiche con una limitata applicazione al campo.

Lo scopo di questo articolo – e dunque il beneficio per il lettore di questa rivista – è tuttavia avere una visione complessiva del problema, anche supportata da significative esperienze di campo con atleti di élite.

In questa seconda parte affronteremo quindi il sistema immunitario guardando dagli occhi di un metodologo dello sport, dal bordo campo.

Sistema immunitario come il bitcoin, da oscuro figurante sul palcoscenico della nostra vita ad attore protagonista il passo è stato brevissimo e subitaneo... e nella privazione dell'attività sportiva altra grande scoperta: lo sport, agonistico o meno, occupa un ruolo fondamentale nella nostra realtà, sia nel rapporto con gli altri che nel rapporto con noi stessi.



Ma quali sono le relazioni, biunivoche, che collegano questi due aspetti, al di là della retorica, trita, e della scienza, ermetica ai più?

Alla base del processo di allenamento, inteso come l'insieme delle tappe che ci portano a migliorare le nostre prestazioni fisiche, sia nell'ambito di una disciplina sportiva precisa che, più genericamente ma molto più frequentemente, nella vita di tutti i giorni, sta la rottura di un equilibrio biologico, omeostasi, che ci permette di fare con facilità ciò che già siamo capaci di fare, allo scopo di raggiungere, tramite adattamento, un equilibrio ad un livello più alto.

In assenza della rottura dell'omeostasi avremo mantenimento e non miglioramento, ma la rottura dell'equilibrio biologico viene recepita dal meraviglioso sistema del nostro corpo come uno stato di stress, e da qui la definizione di shock funzionale o di overreaching positivo attribuita all'azione degli stimoli in grado di allenarci.

Questo vale sia per i classici sport di prestazione di squadra o individuali, dove lo stress è sistemico, globale, che per gli sport estetici, culturismo, dove lo stimolo è locale ma maggiore per raggiungere lo stress estremo che poi determina l'ipertrofia, e comunque accompagnato da allenamenti sistemici complementari di tipo aerobico.

Tale stato di stress - indispensabile, lo ricordo nuovamente, per poi migliorare il proprio stato - è dimostrato dall'aumento, in corso di attività sportiva, proprio dell'ormone dello stress, il cortisolo.

L'aumento del cortisolo, da leggere, entro certi limiti, positivamente nel processo di allenamento, ha effetti importanti sul sistema immunitario perché è in grado di ridurre l'attività

delle cellule specifiche, che utilizzano glucosio, proprio allo scopo di preservare tale substrato. Appare pertanto evidente che quando sale il cortisolo, come risultato, acuto e temporaneo, dell'allenamento cala anche l'efficienza del sistema immunitario.

Contemporaneamente all'aumento del cortisolo, in corso di una seduta di allenamento protratta sufficientemente a lungo, abbiamo una contemporanea caduta del testosterone/hgh, vedi fig.1, con conseguente rallentamento del processo anabolico, che coinvolge anche l'anabolismo delle proteine anticorpali.

Da questa situazione, oltre che dalla liberazione di citochine infiammatorie che trasferiscono, temporaneamente, verso i muscoli le cellule immunitarie, nasce la teoria dell'open window, che vuole lo sportivo più soggetto a malattie ad agente virale o batterico, specialmente delle vie aeree, nell'immediato post allenamento e per un tempo variabile in maniera individuale e legata al volume e alla struttura del carico somministrato. Come abbiamo visto in precedenza, su tale aspetto le evidenze scientifiche sono discordanti, però ogni atleta di livello e ogni allenatore di livello sa, per esperienza diretta, che effettivamente questa fragilità immunitaria temporanea esiste, e che pertanto alcune semplici precauzioni nella gestione del post work out vanno prese, pena l'ammalarsi.

L'osservazione in questo campo dei risultati scientifici, che scaturisce discordante, appare all'occhio dell'operativo, ancora una volta, indispensabile ma non sufficiente ad elaborare gli aspetti comportamentali pratici.

Del resto, i lavori di ricerca al riguardo non sono mai riferiti ad atleti che si allenano più di 20 ore settimanali, come invece accade

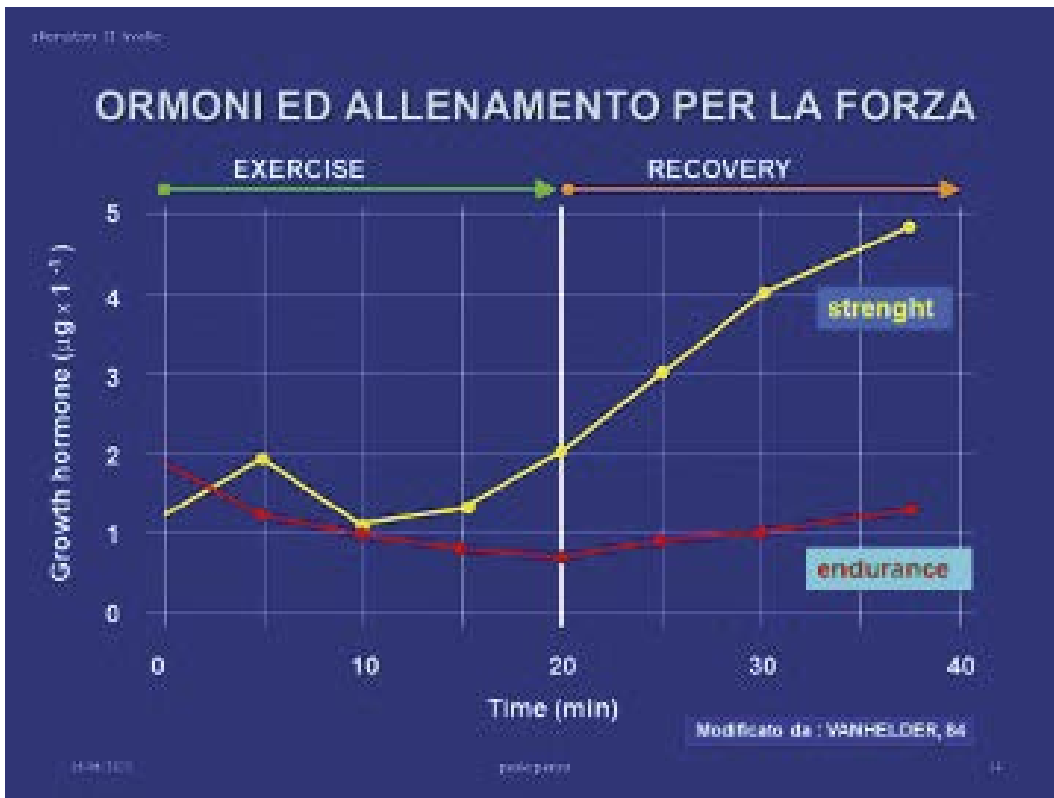


FIGURA 1

abituamente in molte situazioni di élite.

È evidente che la situazione di stress cambia molto se passiamo da 10 ore settimanali, già marker di un atleta vero, a più di 20 ore. La situazione di open window determina immediatamente l'importanza del defaticamento alla fine della sessione, non come semplice, e breve, momento di rilassamento, ma come situazione del tutto integrante, anche nel terreno della prevenzione.

Infatti, se non c'è stress biologico/metabolico, come accade appunto nei processi di allenamento, non ci sono nemmeno gli adattamenti acuti, effetto immediato del carico, tra i quali anche l'innalzamento del cortisolo con relative conseguenze. Al contrario un'attività blanda, ma sufficientemente lunga, determina un effetto wash out che contribuisce a riportare alla normalità i livelli sia del cortisolo che delle citochine infiammatorie, responsabili del momento di fragilità, in tempi minori rispetto alla semplice chiusura della sessione. Esattamente come avviene nello

smaltimento del lattato e di altri prodotti residui della bioenergetica della seduta.

ANABOLISMO PROTEICO E ANTICORPI

Dobbiamo immediatamente ricordare che gli anticorpi, responsabili principali dell'immunità acquisita e specifica, sono proteine, normalmente glicosilate quindi legate a carboidrati, e che nella loro formazione rispondono a tutte le regole delle proteine e del loro anabolismo.

Non è raro riscontrare che atleti abbiano un apporto di proteine/aminoacidi inferiore alle loro esigenze reali, non teoricamente determinate da tabelle di laboratorio che sottostimano il reale carico interno dato, non solo dall'allenamento, ma anche dalla vita di relazione e dallo stile che si sostiene nelle 24h. Va tenuto nella debita considerazione che nella maggior parte dei programmi di allenamento di tutti gli sport, anche se preparatori per competizioni di potenza, la durata delle

sedute ci porta verso aree resistenti, caratterizzate comunque da marcato effetto catabolico, che andrà riparato, soprattutto proprio nella componente proteica di struttura, sottraendo pertanto gli aminoacidi anche all'ambito proteine anticorpali.

Per esempio, capita peraltro non raramente di vedere atleti etichettati come ipotiroidici lievi idiopatici, segnali ematochimici alla mano, quando in realtà il problema consisteva proprio in un insufficiente apporto di proteine/aminoacidi che andava a limitare la produzione degli ormoni peptidici tiroidei.

Il problema, infatti, rientrava aumentando l'apporto proteico. Evidente che questa situazione di possibile deficit sarebbe destinata ad avere importanti ripercussioni anche sulla produzione delle proteine anticorpali.

Non raro che tale deficit reale e funzionale, anche se non teorico, dipenda da una sottovalutazione del ruolo di "aminoacido/i limitante/i" presente/i in molti cibi, anche di moda (vedi il triptofano per la ricotta...) e da analogo sottovalu-

tazione della biologia e della biochimica dell'assorbimento degli elementi (vedi beta alanina con taurina o istidina con tutti i suoi colleghi...).

Poiché l'anabolismo proteico in risposta al carico allenante avviene prevalentemente durante la notte in fase di sonno profondo, risulta fondamentale il ritmo sonno-veglia e il monitoraggio della qualità del sonno anche per la sintesi e il ripristino delle proteine anticorpali.

IMMUNOLOGIA ED ETEROCRONISMO

L'eterocronismo rappresenta il diverso timing con il quale il sistema oggetto di quello specifico stimolo allenante (inteso anche come un periodo di stimoli diversi, ma comunque indirizzati al con-

dizionamento della stessa area) raggiunge la parziale supercompensazione, cioè innalzamento delle capacità prestantive rispetto al punto di partenza.

Per comprendere con un esempio più pratico riportiamo nella fig.2 uno schema di allenamento solitamente riportato nel nuoto, con i codici comunemente utilizzati. In altri sport è frequente parlare di zone o di altri acronimi che rappresentano una semplificazione di rispettive aree metaboliche, pratiche per un lavoro più da campo.

Per spiegare tale concetto indichiamo il tempo che dovrebbe trascorrere tra due stimoli rivolti ad una determinata area biologica, oppure tra aree diverse, in considerazione che, poiché tutti i meccanismi della bioenergetica lavorano contemporaneamente con prevalenza, ma non esclusi-

vità, dell'uno o dell'altro, lo stimolo rivolto ad un'area va comunque a colpire anche le altre aree metaboliche, per quello che io definisco contiguità metabolica.

Teoricamente il timing eterocronico rappresenta il momento migliore per somministrare un nuovo stimolo, o periodo di stimoli, con analogo bersaglio. Pur tuttavia, in atleti di alto livello, o comunque in soggetti già molto allenati, risulta necessario non rispettare tale timing biologico, fatto di carico somministrato e scarico per coglierne i frutti riprendendo poi la stessa operazione per enne volte, puntando piuttosto sulla sommatoria di stimoli "troppo ravvicinati" per determinare lo stress di un sistema bioenergetico già molto evoluto ed averne ulteriori adattamenti verso l'alto. (Penso, 2018)



FIGURA 2

Ed ecco allora l'opportunità, in momenti di particolare circolazione di agenti infettanti, nella comunità o semplicemente nel gruppo, di evitare tale super stress, indispensabile peraltro per raggiungere appieno il risultato dell'allenamento, scegliendo di rispettare l'eterocronismo, pena magari una piccola riduzione dell'efficacia del carico. Infatti, se tale stratagemma porterà ad una diminuzione temporanea dell'efficacia dell'allenamento, quanto si perderebbe invece se l'atleta dovesse ammalarsi, con assenza e poi convalescenza?

In questo senso risulta utile ricordare che le cellule deputate a mantenere lo stato di difesa immunitaria, sia il sistema monociti/linfociti NK che il sistema linfociti B-T/plasmacellule funziona a glucosio e quindi risente di una deplezione sistemica di glicogeno indotta, talvolta anche in maniera volutamente importante, talvolta inconsapevolmente, dal piano d'allenamento. Per inciso, ma solo per inciso, non è questa la sede per parlare di dieta low-carbo nello sport, però...

SISTEMA IMMUNITARIO E LAVORO AEROBICO

Il lavoro aerobico di steady state, fatto di carichi estensivi ad intensità medio-bassa tale da consentire la peculiare lunga durata, favorisce risaputamente la circolazione periferica e l'ampliamento del letto capillare, per dilatazione dei capillari esistenti e non per formazione di nuovi capillari, neoangiogenesi, (anche se l'aumentata presenza di metalloproteasi, responsabili principali della neoangiogenesi in soggetti adulti sottoposti a grandi carichi aerobici, potrebbe suggerire parzialmente il contrario).

Questa situazione migliora lo stato di difesa immunitaria, perché permette agli elementi deputati di raggiungere meglio le aree dove sia richiesta la loro presenza di protezione.

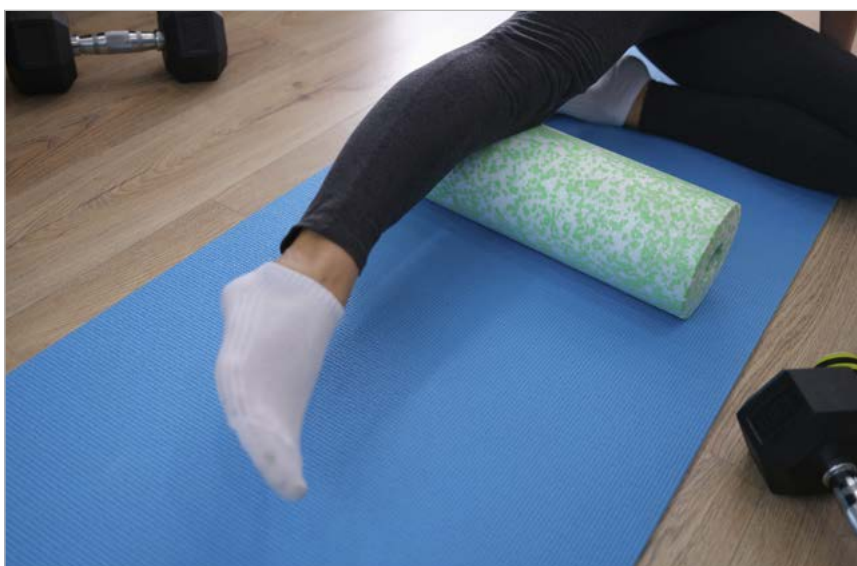
D'altro canto, in corso di attività, lo spostamento del sangue verso i muscoli a scapito delle aree periferiche e dei visceri (più uno è allenato e meno viene ridotta la circolazione viscerale, a carico però di un'aumentata ischemia periferica) riduce nella somministrazione della seduta d'allenamento anche la circolazione nelle prime vie aeree, abbassando il presidio di difesa organica.

Già evidenziato più volte l'importanza del glucosio per le cellule immunitarie, bisogna tener conto che l'allenamento di steady state, intenso e prolungato, è molto votato al consumo di glicogeno ed alla conseguente deplezione, esponendo anche le cellule immunitarie a tale rischio, ove la gestione nutrizionale non sia attenta, magari anche con un uso sapiente della finestra anabolica post workout, teoria non unanime ma, una volta in più, amica di chi opera sul campo.

Altro aspetto assai importante, soprattutto in una impostazione estensiva del carico, è l'idratazione.

Infatti, è cosa nota che una semplice riduzione del 2% del peso corporeo in corso di allenamento (tanto per capirci semplicemente 1 kg per chi pesa 50 kg...) determina un significativo abbassamento delle capacità biologiche prestante, ivi compresa evidentemente anche l'efficienza immunitaria. Nella cronaca questo è il motivo per il quale chi finisce una maratona (normalmente i primi hanno livelli di disidratazione del 4-7%) acciuffa subito una coperta per difendersi, non certo perché senta freddo...

Ecco quindi la necessità, anche sotto il punto di vista della preservazione dello stato di salute successivo, di reidratarsi costantemente. La strategia di bere poco ma spesso è indispensabile per mantenere una modesta, non fastidiosa, dilatazione gastrica che favorisca un rapido transito verso l'intestino. In prestazioni non superiori ai 45 minuti non pare necessario apportare null'altro che acqua, anche se in mani non troppo esperte è proprio l'apporto eccessivo di sola acqua che potrebbe favorire un abbassamento sierico di sodio e oligoelementi piuttosto che la stessa attività. Per questo, in prestazioni simili si consiglia di bere acqua e sali



minerali, favorendo inoltre in tale modo, per osmolarità, quel modesto riempimento gastrico che favorisce il transito verso l'intestino.

Parlando di lavoro aerobico e difese immunitarie, un aspetto metodologico da considerare è l'eventuale apporto esogeno di antiossidanti come glutazione, acido ascorbico, vitamina E.

Sessioni di questo tipo comportano un notevole stress ossidativo con elevata produzione di ROS, specie reattive dell'ossigeno, che stimolano la produzione endogena di antiossidanti, superossido dismutasi in testa. Tali molecole endogene facilitano il raggiungimento dell'obiettivo della sessione perché agiscono anche a livello mitocondriale, aumentando sia il numero dei corpuscoli che la potenza enzimatica del sistema ossidativo. Per questo motivo, è dubbia l'utilità in tali allenamenti di agenti riducenti esterni, che aiuterebbero la macchina biologica a difendersi, ma ridurrebbero l'efficacia dell'allenamento.

Al contrario, nel caso si volesse controllare la vulnerabilità immunologica indotta dalla seduta, potrebbe essere utile proprio l'apporto esogeno di antiossidanti a sostenere la fisiologia del recupero, lasciando lo spazio di operare sempre in condizioni ottimali senza risentire troppo dello stress ossidativo e dell'impegno per opporvisi.

HIIT ED EFFICIENZA IMMUNITARIA

Sull'argomento dell'allenamento che usa comunque il metodo dell'alta intensità come porta per il condizionamento di ogni aspetto della bioenergetica si è detto e si dice, giustamente, molto...e poi ancora molto...! A proposito o meno, per scienza o per commercio. Idiosincrasico alle mode, anche le più giustificate e condivisibili, mi

ABSTRACT

Immune system had an incredible rise in notoriety since 2020 due to Covid-19 and its effects on public health.

However, notoriety does not meet knowledge automatically.

Daily time spent on social media force someone to force the use of "share to everyone", does not matter of what can happen.

The cognitive bias of authority has made us lose sight of the true essence of the fundamental role of the immune system and its inferences with physical exercise.

For an athlete or an active person, the knowledge of the basic mechanisms of the immune system is essential both to contribute to maintaining the state of health and to offer the body a state of greater efficiency and prevention to aim for the achievement of new performances.

The consideration that "doing sport strengthens the immune system" is an oversimplification and counterproductive that can lead the athlete to overestimate their defences even in moments of non-functional overreaching where the immune system may be in a state of transient immunosuppression. Evidence and field experiences are both the minimum level of knowledge for sport coaches



limite pertanto ad evidenziare come tale metodo appaia comunque fornire, in ogni aspetto, una capacità biologica superiore, e come sia ormai consigliato anche in molti percorsi squisitamente medici di recupero funzionale. Va da sé che verosimilmente possa rinforzare anche l'aspetto biologico dell'immunità. Ci credo, posso spiegare perché, e mi comporto comunque di conseguenza, con palpabile soddisfazione...

CONCLUSIONE

Il regolare esercizio fisico può costituire un importante coadiuvante del sistema immunitario, per stimolare il traffico di sottotipi di cellule immunitarie distinte e altamente attive tra il sistema circolatorio e i tessuti, nonché per mediare la risposta immunitaria integrata sugli atti sia innati che adattivi, sulla sorveglianza immunitaria, sull'infiammazione acuta e cronica e sulla traiettoria dell'im-

munosenescenza. Studi clinici randomizzati e studi epidemiologici supportano costantemente la relazione inversa tra allenamento moderato e incidenza di infezioni respiratorie acute, inclusi raffreddore, influenza, polmonite e COVID-19. Per quanto concerne invece l'esercizio intenso e di resistenza, se non esiste concordia sull'esistenza della cd. "Open Window" successiva allo stesso, vi è tuttavia consenso tra i ricercatori sul fatto che i cambiamenti immunitari indotti dall'esercizio possono riflettere lo stress fisiologico e metabolico complessivamente sperimentato dall'atleta, con un rischio immediato di malattia più elevato. Perciò è possibile affermare che fattori come l'inversione della formula leucocitaria, la linfopenia e la depressione transitoria post-sforzo delle cellule NK in atleti agonisti possano da un lato ingenerare rischi di confusione clinica - per plausibile sovrapposizione a quadri patologici in realtà inesistenti - dall'altro prospettare l'ipotesi di una fase immunologica

critica rispetto alla quale l'atleta potrebbe manifestare transitoria vulnerabilità a virus e patogeni. In tal caso, l'adozione di misure minime di cautela, non impegnative, potrebbe rivelarsi utile a garantire la regolarità dell'attività sportiva. Si considera dunque imprescindibile approfondire la ricerca per svelare con maggiore precisione e oggettività gli effetti di modulazione immunitaria dell'esercizio, con studi multi-omici e basati sull'immunometabolismo. Fatte salve le evidenze scientifiche, l'applicazione del metodo Evidence Based all'allenamento presuppone una accurata conoscenza dell'atleta e, non meno importante, una solida esperienza di campo. Poiché la biologia e la fisiologia hanno risposte individuali, è necessario comprendere che alcune scelte potranno essere opportunamente valutate dall'allenatore al quale si assegna la responsabilità delle scelte medesime, e che la competenza specifica sul ruolo del sistema immunitario può, come visto, risultare un elemento decisivo.

BIBLIOGRAFIA

- Blannin, A., Robson, P., Walsh, N., Clark, A., Glennon, L., & Gleeson, M. (1998). The Effect of Exercising to Exhaustion at Different Intensities on Saliva Immunoglobulin A, Protein and Electrolyte Secretion. *International Journal of Sports Medicine*, 19(08), 547-552. <https://doi.org/10.1055/s-2007-971958>
- Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J.-P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., ... Willumsen, J. F. (2020). World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*, 54(24), 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
- Campbell, J. P., & Turner, J. E. (2018). Debunking the Myth of Exercise-Induced Immune Suppression: Redefining the Impact of Exercise on Immunological Health Across the Lifespan. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00648>
- Cicchella, A., Stefanelli, C., & Massaro, M. (2021). Upper Respiratory Tract Infections in Sport and the Immune System Response. A Review. *Biology*, 10(5), 362. <https://doi.org/10.3390/biology10050362>
- de Araújo, A. L., Silva, L. C., Fernandes, J. R., & Benard, G. (2013). Preventing or reversing immunosenescence: can exercise be an immunotherapy? *Immunotherapy*, 5(8), 879-893. <https://doi.org/10.2217/imt.13.77>
- Duggal, N. A., Niemi, G., Harridge, S. D. R., Simpson, R. J., & Lord, J. M. (2019). Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nature Reviews Immunology*, 19(9), 563-572. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>
- Ekblom, B., Ekblom, O., & Malm, C. (2006). Infectious episodes before and after a marathon race. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16(4), 287-293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2005.00490.x>
- Ferreira-Júnior, J. B., Freitas, E. D. S., & Chaves, S. F. N. (2020). Exercise: A Protective Measure or an "Open Window" for COVID-19? A Mini Review. *Frontiers in Sports and Active Living*, 2. <https://doi.org/10.3389/fspor.2020.00061>
- Gleeson, M., & Pyne, D. B. (2016). Respiratory inflammation and infections in high performance athletes. *Immunology & Cell Biology*, 94(2), 124-131. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.100>
- Hamer, M., Kivimäki, M., Gale, C. R., & Batty, G. D. (2020). Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87, 184-187. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.059>

11. Kakanis, M. W., Peake, J., Brenu, E. W., Simmonds, M., Gray, B., Hooper, S. L., & Marshall-Gradisnik, S. M. (2010). The open window of susceptibility to infection after acute exercise in healthy young male elite athletes. *Exercise Immunology Review*, 16, 119–137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839496>
12. Kostka, T., Drygas, W., Jegier, A., & Praczko, K. (2008). Physical Activity and Upper Respiratory Tract Infections. *International Journal of Sports Medicine*, 29(2), 158–162. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965806>
13. Lakier Smith, L. (2003). Overtraining, Excessive Exercise, and Altered Immunity. *Sports Medicine*, 33(5), 347–364. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333050-00002>
14. Leite, C. M. F., Profeta, V. L. da S., Chaves, S. F. N., Benine, R. P. C., Bottaro, M., & Ferreira-Júnior, J. B. (2019). Does exercise-induced muscle damage impair subsequent motor skill learning? *Human Movement Science*, 67, 102504. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2019.102504>
15. Markus, I., Constantini, K., Hoffman, J. R., Bartolomei, S., & Gepner, Y. (2021). Exercise-induced muscle damage: mechanism, assessment and nutritional factors to accelerate recovery. *European Journal of Applied Physiology*, 121(4), 969–992. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04566-4>
16. Moldoveanu, A. I., Shephard, R. J., & Shek, P. N. (2001). The Cytokine Response to Physical Activity and Training. *Sports Medicine*, 31(2), 115–144. <https://doi.org/10.2165/00007256-200131020-00004>
17. Nieman, D. C., Johanssen, L. M., & Lee, J. W. (1989). Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 29(3), 289–296. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2635263>
18. Nieman, D. C., Johanssen, L. M., Lee, J. W., & Arabatzis, K. (1990). Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 30(3), 316–328. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2266764>
19. Nieman, David C., & Wentz, L. M. (2019). The compelling link between physical activity and the body's defense system. *Journal of Sport and Health Science*, 8(3), 201–217. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
20. Paulsen, G., Mikkelsen, U. R., Raastad, T., & Peake, J. M. (2012). Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? *Exercise Immunology Review*, 18, 42–97. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22876722>
21. Peake, J. M., Neubauer, O., Walsh, N. P., & Simpson, R. J. (2017). Recovery of the immune system after exercise. *Journal of Applied Physiology*, 122(5), 1077–1087. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00622.2016>
22. Penso, P. (2018). Teoria dell'Allenamento: Per allenatori di nuoto e non... (I. p. AMZ [ed.]).
23. Physical activity guidelines for Americans. (2008). *The Oklahoma Nurse*, 53(4), 25. <https://doi.org/10.1249/fit.0000000000000472>
24. Rico-González, M., Clemente, F. M., Oliveira, R., Bustamante-Hernández, N., & Pino-Ortega, J. (2021). Part I: Relationship among Training Load Management, Salivary Immunoglobulin A, and Upper Respiratory Tract Infection in Team Sport: A Systematic Review. *Healthcare*, 9(4), 366. <https://doi.org/10.3390/healthcare9040366>
25. ROBSON-ANSLEY, P., HOWATSON, G., TALLENT, J., MITCHESON, K., WALSHE, I., TOMS, C., DU TOIT, G., SMITH, M., & ANSLEY, L. (2012). Prevalence of Allergy and Upper Respiratory Tract Symptoms in Runners of the London Marathon. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 44(6), 999–1004. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318243253d>
26. Rooney, B. V., Bigley, A. B., LaVoy, E. C., Laughlin, M., Pedlar, C., & Simpson, R. J. (2018). Lymphocytes and monocytes egress peripheral blood within minutes after cessation of steady state exercise: A detailed temporal analysis of leukocyte extravasation. *Physiology & Behavior*, 194, 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.06.008>
27. Salgado-Aranda, R., Pérez-Castellano, N., Núñez-Gil, I., Orozco, A. J., Torres-Esquivel, N., Flores-Soler, J., Chamaisse-Akari, A., McInerney, A., Vergara-Uzategui, C., Wang, L., González-Ferrer, J. J., Filgueiras-Rama, D., Cañadas-Godoy, V., Macaya-Miguel, C., & Pérez-Villacastín, J. (2021). Influence of Baseline Physical Activity as a Modifying Factor on COVID-19 Mortality: A Single-Center, Retrospective Study. *Infectious Diseases and Therapy*, 10(2), 801–814. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00418-6>
28. Shen, B., Tasdogan, A., Ubellacker, J. M., Zhang, J., Nosyreva, E. D., Du, L., Murphy, M. M., Hu, S., Yi, Y., Kara, N., Liu, X., Guela, S., Jia, Y., Ramesh, V., Embree, C., Mitchell, E. C., Zhao, Y. C., Ju, L. A., Hu, Z., ... Morrison, S. J. (2021). A mechanosensitive peri-arteriolar niche for osteogenesis and lymphopoiesis. *Nature*, 591(7850), 438–444. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03298-5>
29. Simpson, R. J., Campbell, J. P., Gleeson, M., Krüger, K., Nieman, D. C., Pyne, D. B., Turner, J. E., & Walsh, N. P. (2020). Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exercise Immunology Review*, 26, 8–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32139352>
30. Spence, L., Brown, W. J., Pyne, D. B., Nissen, M. D., Sloots, T. P., McCormack, J. G., Locke, A. S., & Fricker, P. A. (2007). Incidence, Etiology, and Symptomatology of Upper Respiratory Illness in Elite Athletes. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 39(4), 577–586. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802e851a>
31. Thompson, W. R., Sallis, R., Joy, E., Jaworski, C. A., Stuhf, R. M., & Trilk, J. L. (2020). Exercise Is Medicine. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 14(5), 511–523. <https://doi.org/10.1177/1559827620912192>
32. Tomasi, T. B., Trudeau, F. B., Czerwinski, D., & Erredge, S. (1982). Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *Journal of Clinical Immunology*, 2(3), 173–178. <https://doi.org/10.1007/BF00915219>
33. Vitale, K. C., Owens, R., Hopkins, S. R., & Malhotra, A. (2019). Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations. *International Journal of Sports Medicine*, 40(08), 535–543. <https://doi.org/10.1055/a-0905-3103>
34. Walsh, N. P., Gleeson, M., Shephard, R. J., Gleeson, M., Woods, J. A., Bishop, N. C., Fleshner, M., Green, C., Pedersen, B. K., Hoffman-Goetz, L., Rogers, C. J., Northoff, H., Abbasi, A., & Simon, P. (2011). Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exercise Immunology Review*, 17, 6–63. <https://doi.org/21446352>
35. Wu, S., Ma, C., Yang, Z., Yang, P., Chu, Y., Zhang, H., Li, H., Hua, W., Tang, Y., Li, C., & Wang, Q. (2016). Hygiene Behaviors Associated with Influenza-Like Illness among Adults in Beijing, China: A Large, Population-Based Survey. *PLOS ONE*, 11(2), e0148448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148448>