



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**IMPATTO DELL'ESERCIZIO FISICO SUI BIOMARCATORI
DELL'INFIAMMAZIONE NEI PAZIENTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA:
UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA**

Relatore:

Prof. Marco INVERNIZZI

Correlatore: Lorenzo Lippi

Candidato:

Yostina HAIM

Matricola 20017178

ANNO ACCADEMICO 2023 – 2024

INTRODUZIONE.....	4
Definizione	4
Epidemiologia	5
Fattori di rischio	5
Attuale terapia	7
Infiammazione	8
Obiettivo dello studio	11
MATERIALI E METODI.....	12
Disegno dello studio	12
Criteri di selezione degli studi	12
<i>Tipi di studi</i>	12
<i>Partecipanti</i>	12
<i>Tipi di trattamento</i>	12
<i>Outcomes valutati</i>	14
Metodi di selezione	20
<i>Ricerca bibliografica</i>	20
Raccolta dati ed analisi	21
Tipi di trattamento	12
Valutazione del risk of bias degli studi inclusi	22
Analisi qualitativa degli studi inclusi	23
Dati mancanti	24
Valutazione dell'omogeneità degli studi inclusi	24
Data synthesis	24
Sensitivity Analysis	24
RISULTATI	26
Tipi di trattamento	34
Outcomes	37
Studi esclusi	55
Risk of Bias degli studi inclusi	55
Report (eventuali dati incompleti e altre osservazioni)	57
Effetti del trattamento	58
Valutazione della qualità metodologica degli studi con la PEDro scale	58
DISCUSSIONE.....	60
Risultati principali	60
Applicabilità delle evidenze riscontrate	61
Implicazioni pratiche	62
Qualità delle evidenze	62

Bias della revisione	63
Confronto con la letteratura	63
Vantaggi della revisione	65
Limiti della revisione	65
Implicazioni per la ricerca – sviluppi futuri	65
Implicazioni Cliniche	66
CONCLUSIONI	68
BIBLIOGRAFIA	70

INTRODUZIONE

Definizione

Lo scompenso cardiaco (HF), noto anche come insufficienza cardiaca, è una condizione patologica in cui il cuore non è in grado di pompare sangue in quantità sufficiente a soddisfare le necessità dell'organismo. Esso si può classificare:

In base alla funzione ventricolare:

Scompenso cardiaco sistolico: caratterizzato da una ridotta capacità contrattile del ventricolo sinistro, con frazione di eiezione ridotta ($FE \leq 40\%$).

Scompenso cardiaco diastolico: caratterizzato da una compromissione del riempimento ventricolare sinistro, nonostante una frazione di eiezione preservata ($FE \geq 50\%$).

In base alla localizzazione anatomica:

Scompenso cardiaco sinistro: interessamento del ventricolo sinistro, con sintomi quali dispnea e congestione polmonare.

Scompenso cardiaco destro: interessamento del ventricolo destro, con sintomi quali edema periferico, epatomegalia e ascite.

Scompenso cardiaco biventricolare: coinvolgimento di entrambi i ventricoli, con sintomi misti.

In base alla classificazione NYHA (New York Heart Association):

Classe I: assenza di limitazione dell'attività fisica; attività ordinaria non provoca sintomi.

Classe II: lieve limitazione dell'attività fisica; comfort a riposo, ma attività ordinaria provoca sintomi (affaticamento, palpitazioni, dispnea).

Classe III: marcata limitazione dell'attività fisica; comfort a riposo, ma attività inferiore all'ordinaria provoca sintomi.

Classe IV: incapacità di svolgere qualsiasi attività fisica senza disagio; sintomi presenti anche a riposo.

In base alla presentazione clinica:

Scompenso cardiaco acuto: insorgenza rapida e grave dei sintomi, spesso dovuta a ischemia miocardica acuta, rottura di valvola cardiaca, o altre condizioni acute.

Scompenso cardiaco cronico: condizione a lungo termine con sintomi persistenti o progressivi, solitamente dovuta a cardiopatie strutturali o funzionali preesistenti.

Lo scompenso cardiaco colpisce più di 14 milioni di Europei, di cui il 50% circa presenta uno scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata (HFpEF). (Baldassari et. Al, 2018).

Epidemiologia

Esso è una delle malattie croniche più diffuse, con un impatto clinico ed economico significativo sulla società. (Krishna et al. 2014). Lo scompenso cardiaco, infatti, rappresenta un significativo problema di salute pubblica sia in Europa, con una prevalenza stimata intorno al 2% della popolazione adulta (15 milioni di persone) secondo i dati dell'ESC Heart Failure Long-Term Registry, sia negli USA dove oltre 6 milioni di adulti vivono con lo scompenso cardiaco, con circa 870.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno. L'incidenza in Europa è stimata essere 5 casi su 1000 all'anno considerando la popolazione adulta.

L'invecchiamento della popolazione è uno dei principali fattori contribuenti all'aumento dell'incidenza dello scompenso cardiaco in Europa. A ciò si aggiunge il crescente numero di persone affette da condizioni croniche come l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, che rappresentano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di questa malattia.

Fattori di rischio

I fattori di rischio per lo sviluppo dello scompenso cardiaco sono molteplici e includono condizioni come l'ipertensione arteriosa, che induce un aumento del postcarico cardiaco con conseguente ipertrofia ventricolare sinistra, compromettendo la funzione sistolica e diastolica del cuore (Harrison's Principles of Internal Medicine).

La malattia coronarica, caratterizzata da aterosclerosi delle arterie coronarie, riduce il flusso sanguigno miocardico e aumenta il rischio di ischemia miocardica e infarto, eventi che possono compromettere irrimediabilmente la funzione contrattile del

muscolo cardiaco e predisporre allo scompenso cardiaco (Braunwald's Heart Disease).

Il diabete mellito, attraverso processi di glicazione avanzata e stress ossidativo, danneggia i vasi sanguigni e il tessuto miocardico, aumentando il rischio di scompenso cardiaco (Harrison's Principles of Internal Medicine).

Le cardiomiopatie, inclusa la forma dilatativa, ipertrofica e restrittiva, alterano la struttura e la funzione del muscolo cardiaco, riducendo l'efficienza della pompa cardiaca e favorendo lo sviluppo di scompenso cardiaco (Braunwald's Heart Disease).

Le malattie delle valvole cardiache causano disfunzioni emodinamiche che possono indurre un aumento del lavoro cardiaco e, conseguentemente, un aumento della dilatazione ventricolare e lo sviluppo di scompenso cardiaco (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy).

Condizioni come l'obesità, associata a un carico di lavoro cardiaco aumentato e a comorbidità come l'ipertensione arteriosa e il diabete mellito, sono fattori di rischio indipendenti per lo scompenso cardiaco (Harrison's Principles of Internal Medicine).

Il fumo di tabacco danneggia l'endotelio vascolare e il tessuto miocardico, aumentando il rischio di aterosclerosi, ipertensione e ischemia miocardica, contribuendo così allo sviluppo di scompenso cardiaco (Braunwald's Heart Disease).

L'abuso cronico di alcol provoca cardiomiopatia alcolica, caratterizzata da dilatazione ventricolare e compromissione della funzione contrattile miocardica, aumentando il rischio di scompenso cardiaco (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy).

L'apnea ostruttiva del sonno può causare ipertensione sistemica e polmonare, promuovendo la disfunzione ventricolare e contribuendo allo sviluppo di scompenso cardiaco (Harrison's Principles of Internal Medicine).

L'anemia severa aumenta il lavoro cardiaco per mantenere un'adeguata ossigenazione tissutale, predisponendo il cuore a disfunzioni che possono evolvere in scompenso cardiaco (Braunwald's Heart Disease).

Le tachicardie persistenti possono provocare una cardiomiopatia tachiaritmica, con conseguente disfunzione ventricolare che può progressivamente deteriorarsi in scompenso cardiaco (The Merck Manual of Diagnosis and Therapy).

L'invecchiamento è associato a una riduzione della riserva cardiaca e a un aumento della prevalenza di patologie cardiovascolari, aumentando il rischio di scompenso cardiaco (Harrison's Principles of Internal Medicine).

Infine, una storia familiare di malattie cardiache indica una predisposizione genetica che aumenta il rischio di sviluppare condizioni che possono evolvere in scompenso cardiaco (Braunwald's Heart Disease).

Attuale terapia

Il trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco, secondo le linee guida di cardiologia (American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), Heart Failure Society of America (HFSA) e European Society of Cardiology (ESC)), si concentra su una combinazione mirata di farmaci per migliorare i sintomi, ridurre le ricadute e prolungare la sopravvivenza dei pazienti. Questo include l'uso di inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE) o Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina (ARB) per migliorare la funzione cardiaca e ridurre il carico sul cuore. I beta-bloccanti sono utilizzati per rallentare la frequenza cardiaca e migliorare la contrattilità cardiaca, mentre i diuretici sono prescritti per ridurre il ristagno di liquidi nel corpo e alleviare i sintomi di edema e dispnea. L'introduzione recente degli Antagonisti dei Recettori della Neprilisina (ARNI) ha migliorato ulteriormente le opzioni terapeutiche. Inoltre, l'uso di anticoagulanti può essere necessario per ridurre il rischio di complicanze tromboemboliche, specialmente nei pazienti con fibrillazione atriale. In alcuni casi più gravi, dispositivi impiantabili come pacemaker, defibrillatori impiantabili (ICD) o dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) possono essere considerati. Il trattamento è personalizzato in base alle necessità individuali del paziente, con aggiustamenti continui in risposta alla risposta clinica e alla tolleranza ai farmaci.

Inoltre, l'esercizio fisico è ampiamente raccomandato per i suoi benefici sulla capacità funzionale e sulla qualità della vita dei pazienti con insufficienza cardiaca. La Canadian Cardiovascular Society (CCS) raccomanda l'esercizio fisico regolare e la riabilitazione cardiaca proprio come parte integrante del trattamento dello scompenso cardiaco, con l'obiettivo di migliorare la capacità funzionale e ridurre i

sintomi. La Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA-ESC) invece, fornisce indicazioni specifiche sull'implementazione di programmi di esercizio fisico adatti alle diverse condizioni cliniche dei pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia, la European Society of Cardiology (ESC) incoraggia l'esercizio fisico eseguito sotto supervisione adeguata a garantire la sicurezza del paziente.

Infiammazione

Nello scompenso cardiaco, l'infiammazione cronica emerge come un processo centrale nella patofisiologia della malattia, influenzando significativamente la progressione e la gravità dei sintomi. Questo stato infiammatorio è orchestrato da diversi meccanismi molecolari complessi. Innanzitutto, l'attivazione del sistema immunitario gioca un ruolo chiave: macrofagi e linfociti infiltrano il tessuto cardiaco, rilasciando citochine pro-infiammatorie come IL-1 β , IL-6 e TNF- α , che amplificano l'infiammazione e contribuiscono alla disfunzione cardiaca.

Parallelamente, la segnalazione iperattiva del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema adrenergico induce il rilascio di mediatori come l'angiotensina II e l'aldosterone, che non solo promuovono la vasocostrizione e la ritenzione di liquidi, ma anche l'infiammazione locale. Il danno miocardico causato da stress ossidativo, ischemia o apoptosi delle cellule cardiache, porta alla liberazione di molecole danneggiate che attivano ulteriormente la risposta infiammatoria. Inoltre, l'alterazione del profilo epigenetico delle cellule cardiache e delle cellule immunitarie, insieme alla disfunzione endoteliale e al conseguente aumento della permeabilità vascolare, contribuiscono ulteriormente alla perpetuazione dell'infiammazione sistemica. Comprendere a fondo questi meccanismi molecolari è cruciale per lo sviluppo di strategie terapeutiche mirate che possano modulare efficacemente l'infiammazione e migliorare gli esiti clinici dei pazienti.

Ruolo esercizio fisico

L'esercizio fisico ha un impatto significativo sull'infiammazione. Quando viene eseguito regolarmente, è associato a una riduzione dei livelli di infiammazione cronica sistemica, come dimostrato da studi che hanno rilevato una diminuzione dei livelli di proteina C-reattiva (CRP), con conseguente riduzione del rischio di malattie cardiovascolari e altre patologie infiammatorie croniche (Petersen e Pedersen, 2005). Inoltre, l'attività fisica induce cambiamenti nei livelli di varie citochine che mediano e regolano l'immunità e

l'infiammazione. In particolare, l'esercizio aerobico regolare può aumentare i livelli di citochine antinfiammatorie come l'interleuchina-10 (IL-10) e ridurre quelli delle citochine proinfiammatorie come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'interleuchina-6 (IL-6) (Pedersen e Febbraio, 2008).

L'esercizio fisico intenso e acuto può inizialmente aumentare i livelli di infiammazione a causa del danno muscolare e del rilascio di citochine proinfiammatorie. Tuttavia, questo aumento è temporaneo e seguito da una fase di risoluzione e adattamento che porta a una riduzione complessiva dell'infiammazione cronica con l'esercizio regolare (Peake et al., 2017). Anche l'obesità, strettamente correlata con uno stato infiammatorio cronico, può essere contrastata efficacemente con l'attività fisica regolare, che riduce il tessuto adiposo, migliorando il profilo infiammatorio generale e riducendo il rischio di malattie metaboliche (Schuler et al., 2013).

L'attività fisica regolare è anche essenziale per la salute cardiovascolare e metabolica. Lo studio Eckel et al., 2014, pubblicato sul Journal of the American College of Cardiology, ha dimostrato che l'esercizio aerobico regolare riduce significativamente il rischio di malattie cardiovascolari attraverso la riduzione dei livelli di colesterolo LDL, il miglioramento della funzione endoteliale e l'abbassamento della pressione sanguigna. Inoltre, l'esercizio fisico migliora il controllo glicemico e la sensibilità all'insulina, riducendo il rischio di sviluppare il diabete di tipo 2 (Colberg et al., 2016).

Tuttavia, ad oggi, il meccanismo molecolare esatto tramite il quale l'esercizio fisico esplica i suoi effetti è ancora sconosciuto. Il recentissimo studio Wang et al. 2024 ha dimostrato che sia l'irisina che gli esosomi possono migliorare il decorso delle malattie cardiovascolari indipendentemente. Pertanto, si ipotizza che l'effetto protettivo cardiovascolare dell'esercizio sia anche correlato alla sua capacità di regolare le concentrazioni di irisina ed esosomi nel sistema circolatorio. In questo studio sono state esaminati le potenziali interazioni sinergiche tra l'irisina e gli esosomi, nonché i meccanismi sottostanti, tra cui la via AMPK/PI3K/AKT, la via TGFbeta1/Smad2/3, la via PI3K/AKT/VEGF e la via PTEN/PINK1/Parkin. Questo articolo fornisce prove per proporre che l'esercizio promuova il rilascio di esosomi arricchiti con irisina, miR-486-5p e miR-342-5p dai muscoli scheletrici, il che risulta nell'attivazione di reti protettive nel sistema cardiovascolare.

Essendo inoltre l'insufficienza cardiaca congestizia (CHF) associata a significativa morbilità e mortalità, vi è un rinnovato interesse nell'utilizzo dei marcatori di trombo-infiammazione come strumenti prognostici nei pazienti con CHF. Per determinare se i marcatori di trombo-infiammazione siano fattori di rischio indipendenti per la mortalità a 28 giorni nei pazienti ospedalizzati con CHF (Iglesias et al. 2024), sono stati analizzati retrospettivamente i dati di ammissione di 2008 pazienti consecutivi ricoverati con diagnosi di CHF presso il Fourth People's Hospital di Zigong. L'analisi multivariata mediante modello di hazard proporzionale di Cox ha dimostrato che i marcatori di trombo-infiammazione, come il tempo di trombina, il rapporto piastrine/linfociti (PLR) e il livello di D-dimero, sono predittori indipendenti di mortalità. Inoltre, variabili che riflettono la gravità della CHF (classe della New York Heart Association > 2), la funzione renale compromessa (creatinina sierica elevata [SCr]), la perfusione degli organi compromessa (azoto ureico nel sangue [BUN] elevato) e la malattia epatica cronica sono anche predittori indipendenti di mortalità. I biomarcatori di trombo-infiammazione sono debolmente associati con sCr e il carico di comorbilità, suggerendo che la trombo-infiammazione possa essere in gran parte attribuibile alla CHF stessa e che la sua presenza possa conferire un aumento del rischio di mortalità.

Sono sorti dei dubbi riguardo all'efficacia dell'attività fisica durante la pandemia da COVID-19, ma la metanalisi di Denny M. et al. 2023 ha dimostrato che l'attività fisica potrebbe migliorare la qualità della vita correlata alla salute (HRQOL), la distanza percorsa nel test a 6 minuti (6MWT), e il picco di consumo di ossigeno (VO₂ peak) prima e durante la COVID-19, e pertanto dovrebbe essere considerata come parte delle attività quotidiane per i pazienti con insufficienza cardiaca (HF).

Il cambiamento del comportamento nei confronti dell'attività fisica è considerato una delle modifiche allo stile di vita più sfidanti nei pazienti con insufficienza cardiaca. Anche dopo la partecipazione a un programma di riabilitazione cardiaca, la maggior parte dei pazienti non adotta il livello raccomandato di attività fisica. Per questo, lo studio Saleh et al. 2023 suggerisce di prendere in considerazione, durante la progettazione di interventi di riabilitazione cardiaca domiciliare per pazienti con insufficienza cardiaca, alcuni fattori chiave che possono influenzare l'efficacia complessiva del programma. Prima di tutto, valutare attentamente i livelli di attività fisica dei pazienti prima dell'intervento può fornire una base importante per

personalizzare il programma secondo le loro capacità e necessità specifiche. Inoltre, è essenziale comprendere e gestire eventuali distress psicologici, come l'ansia e la depressione, che possono influire sull'adesione e sui risultati del programma. Integrare il sostegno sociale e familiare può significativamente migliorare l'adesione e il coinvolgimento dei pazienti nel programma, promuovendo una maggiore motivazione nel perseguire obiettivi di salute. Personalizzare l'intervento in base alle condizioni mediche individuali e alle preferenze può ottimizzare l'efficacia complessiva, mentre l'uso di tecnologie e strumenti di monitoraggio dell'attività fisica può fornire riscontri in tempo reale, migliorando l'autogestione della salute e mantenendo il paziente motivato. Infine, educare i pazienti sui benefici dell'attività fisica e sensibilizzarli sull'importanza di uno stile di vita attivo può sostenere il cambiamento comportamentale a lungo termine, contribuendo a migliorare la qualità della vita e la gestione della malattia cardiovascolare.

Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario di questa revisione sistematica è quello di valutare l'effetto specifico dell'attività fisica sulla concentrazione sierica dei biomarcatori infiammatori. Questo studio mira a esaminare criticamente la letteratura scientifica disponibile per determinare se e in che misura l'esercizio fisico influenzi i livelli di biomarcatori associati all'infiammazione nel siero. Questo approccio permetterà di comprendere meglio il ruolo dell'attività fisica nel modulare la risposta infiammatoria sistemica, fornendo così informazioni significative per il miglioramento delle strategie preventive e terapeutiche per le malattie correlate all'infiammazione.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Revisione sistematica della letteratura scientifica che valuta l'impatto dell'esercizio fisico sui biomarcatori dell'infiammazione nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Criteri di selezione degli studi

Tipi di studi

Per la strutturazione di questa revisione abbiamo preso in esame esclusivamente studi pubblicati su riviste internazionali con un disegno di tipo randomizzato controllato (Randomized Controlled Trial).

Abbiamo preso in considerazione solamente studi in lingua inglese, disponibili come articoli completi.

Partecipanti

Il target di questa revisione è la popolazione adulta (età maggiore di 18 anni) maschile e femminile con scompenso cardiaco.

Criteri di inclusione:

1. Soggetti con età ≥ 18 anni;
2. Soggetti maschi e femmine;
3. Soggetti con scompenso cardiaco;

Criteri di esclusione:

4. Popolazione pediatrica
5. Soggetti senza scompenso cardiaco

Tipi di trattamento

Gli interventi descritti negli articoli che abbiamo incluso si basano sull'esercizio fisico. Sono stati impiegati diversi tipi di allenamento per studiare l'effetto dell'esercizio fisico sulle modifiche dei vari biomarcatori

infiammatori nei pazienti con scompenso cardiaco. Le tipologie di esercizio considerate sono:

1. Aerobic training, cioè esercizi che hanno lo scopo di migliorare l'attività aerobica del soggetto: consistono in camminate o corsa o ciclismo in base allo stato di salute del soggetto. L'intensità di lavoro utilizzata per strutturare gli allenamenti aerobici viene definita con 3 diversi criteri: percentuale del picco del consumo di ossigeno (%VO₂peak), percentuale della frequenza cardiaca di riserva (%HRR) e percentuale della frequenza cardiaca massima (%HRmax). In alcuni studi, l'intensità è stata riportata secondo la Borg Scale o la più recente Modified Borg Scale: esse sono delle scale di percezione dello sforzo (RPE – "Rating of Perceived Exertion"). La prima si può avere un punteggio che va da 6 a 20, dove ciascun numero rappresenta un grado crescente di sforzo percepito. L'intervallo numerico è scelto in modo che i valori moltiplicati per 10 approssimino la frequenza cardiaca del soggetto durante l'attività fisica. Pertanto, un valore di 12 corrisponde approssimativamente a una frequenza cardiaca di 120 battiti per minuto. La scala viene interpretata come segue:

6 = Sforzo nullo

7-8 = Molto, molto leggero

9-10 = Molto leggero

11-12 = Leggero

13-14 = Moderato

15-16 = Intenso

17-18 = Molto intenso

19 = Molto, molto intenso

20 = Sforzo massimo

La Scala di Borg CR10 invece, è una versione modificata e semplificata della scala originale, che va da 0 a 10, con 0 che indica l'assenza di sforzo e 10 che indica lo sforzo massimo.

2. Resistance Training, allenamento contro-resistenza, per questi soggetti spesso viene svolto con elastici, piccoli pesi o a corpo libero. Il sovraccarico che viene utilizzato per lo svolgimento degli esercizi è calibrato in base alle capacità del - soggetto. Negli studi esaminati, il sovraccarico utilizzato per gli esercizi viene stabilito con: test massimali e scala RPE (0-10) (Rating of Perceived Exertion).

3. Combined Training, ovvero l'allenamento di tipo combinato. Questa tipologia di esercizio fisico consiste nel combinare attività di tipo aerobico ad attività controresistenza, alternandole durante gli allenamenti o alternandole tra un allenamento e l'altro.

Per i gruppi di controllo si invitavano i partecipanti a mantenere uno stile di vita non sedentario, mantenere i normali livelli di attività della vita quotidiana e inserire nella settimana sedute di mobilità.

4. IMT, ovvero esercizi di allenamento dei muscoli inspiratori (IMT - Inspiratory Muscle Training). Sono attività specificamente progettate per rafforzare i muscoli utilizzati durante l'inspirazione, come il diaframma e i muscoli intercostali. Viene misurata attraverso la MIP, cioè la massima pressione negativa che un individuo può generare durante un'inspirazione forzata partendo da un volume polmonare vicino alla capacità residua funzionale (FRC).

5. Yoga, riconosciuta come una pratica che combina posture fisiche (asana), tecniche di respirazione (pranayama) e meditazione (dhyana) per migliorare la salute e il benessere generale.

6. Tai Chi, noto anche come Tai Chi Chuan, è una pratica antica di origine cinese che combina esercizi fisici, tecniche di respirazione e meditazione. È spesso descritto come una forma di "meditazione in movimento".

Outcomes valutati

In questa revisione saranno considerati come outcome primari le modifiche dei biomarcatori molecolari rilevate tramite prelievo di campioni di sangue o biopsia tissutale. Più nel dettaglio, è stato considerato l'effetto dell'esercizio fisico sulle modifiche dei vari biomarcatori infiammatori. In particolare, valuteremo i seguenti marker:

1. Hs-CRP (mg/dl): la proteina C reattiva ad alta sensibilità è largamente utilizzata nella pratica clinica per la diagnosi di infezioni batteriche, virali o fungine e nel monitoraggio di malattie autoimmuni. Tuttavia, *“non è ancora stata stabilita quale sia l'influenza dell'esercizio fisico sull'espressione delle citochine e della hs-CPR”* (Le Maitre et al. 2004)

2. L-Arg ($\mu\text{mol/L}$): amminoacido semiessenziale coinvolto in vari processi, tra cui la sintesi di proteine, la produzione di ossido nitrico e la regolazione della pressione sanguigna. La sua misurazione nel sangue può essere utile poiché *“elevati livelli di ADMA e SDMA (derivati dell’arginina) sono associati alla gravità della malattia e alla compromissione della capacità di esercizio nello scompenso cardiaco”* (Baldassari et al. 2018)
3. ADMA ($\mu\text{mol/L}$): la Dimetilarginina Asimmetrica è un metabolita endogeno derivato dalla decomposizione delle proteine contenenti arginina. Essa influenza la produzione di ossido nitrico, una molecola coinvolta nella regolazione del tono vascolare e della funzione cardiaca.
4. SDMA ($\mu\text{mol/L}$): La Dimetilarginina Simmetrica è un metabolita del metabolismo delle proteine contenenti arginina. È un indicatore di funzione renale, poiché viene principalmente escreto dai reni.
5. L-hArg ($\mu\text{mol/L}$): l'omoarginina è un amminoacido simile all'arginina, ma con una catena laterale più lunga e un ruolo meno definito rispetto all’arginina. *“Nei partecipanti anziani, i livelli plasmatici di L-omoarginina e L-arginina sono associati in modo indipendente a differenze clinicamente rilevanti nella pressione sanguigna in modo antagonista”* (Van der Zwan et al. 2013)
6. IL-6 (pg/mL): citochina pro-infiammatoria che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria.
7. IL6sR (pg/mL): livelli elevati del recettore solubile dell’interleuchina 6 sono stati osservati in condizioni infiammatorie e possono essere correlati a un'attivazione sistemica del sistema immunitario, ma il suo ruolo preciso è ancora oggetto di studio.
8. IL-1sRII (pg/mL): recettore di tipo II dell’interleuchina 1.
9. sTNFR I (pg/mL): recettore solubile del fattore di necrosi tumorale alfa.
10. sTNFR II (pg/mL): recettore solubile del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) di tipo II.
11. IL-8 (pg/mL): chemochina prodotta da cellule endoteliali, macrofagi e monociti; essa media la chemiotassi e l'attivazione dei neutrofili, svolgendo un ruolo cruciale nella risposta infiammatoria. Gli antagonisti

dell'IL-8 sono considerati promettenti nel trattamento di malattie infiammatorie croniche.

12. IL-15 (pg/mL): citochina coinvolta nella regolazione del sistema immunitario. I suoi livelli possono essere indicativi di processi infiammatori o di risposta immunitaria.
13. Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$): è un ormone secreto dagli adipociti che svolge un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo dei lipidi e dei carboidrati. Livelli bassi di adiponectina sono stati associati a una maggiore incidenza di obesità, diabete e malattie cardiovascolari.
14. IL-1ra (pg/mL): è un antagonista dell'IL-1, una citochina pro-infiammatoria. Il suo ruolo è quello di regolare l'infiammazione riducendo l'attività dell'IL-1.
15. IL-2sRa (pg/mL): IL-2sRa è il recettore solubile per l'interleuchina-2 (IL-2), coinvolto nella regolazione della risposta immunitaria.
16. TNF- α (pg/mL): Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) è una citochina pro-infiammatoria coinvolta nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immunitaria.
17. MCP-1 (pg/mL): La proteina chemioattraente dei monociti-1 (MCP-1) è coinvolta nella chemiotassi dei monociti.
18. IL-18 (pg/L): citochina pro-infiammatoria coinvolta nella regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria.
19. E-selectin (mg/L molecola di adesione coinvolta nel reclutamento di leucociti durante l'infiammazione e nella risposta immunitaria.
20. ICAM-1 (mg/L): Molecola di adesione intercellulare-1, coinvolta nell'adesione dei leucociti ai vasi sanguigni durante l'infiammazione.
21. VCAM-1 (mg/L): Molecola di adesione vascolare-1, coinvolta nell'adesione dei leucociti ai vasi sanguigni durante l'infiammazione.
22. TGF- β (pg/L): Fattore di crescita trasformante beta, coinvolto nella regolazione della crescita cellulare, dell'apoptosi e della risposta infiammatoria.
23. Fibrinogen (mg/dl): proteina del sangue coinvolta nella coagulazione.
24. Angiogenin (ng/mL): proteina pro-angiogenetica
25. VEGF (pg/ml): Fattore di crescita vascolare endoteliale, coinvolto nella formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) e nella permeabilità vascolare.

26. Angiopoietin 1 (ng/mL): fattore di crescita coinvolto nella stabilizzazione dei vasi sanguigni.
27. Angiopoietin 2 (pg/mL): fattore di crescita coinvolto nella regolazione della formazione dei vasi sanguigni.
28. CD45dimCD34 + KDR + (% mononuclear cells) (pg/mL): popolazione di cellule mononucleari con specifiche caratteristiche di superficie.
29. SDF-1 α (pg/mL): Chemochina (C-X-C motif) ligand 12, coinvolta nella chemiotassi e nella migrazione cellulare.
30. Galactin-3 (ng/mL): proteina coinvolta nella regolazione dell'infiammazione e nella fibrosi.
31. Hs-cTnT (ng/L): la Troponina T ad alta sensibilità è un biomarcatore utilizzato per diagnosticare l'infarto miocardico acuto.
32. sTNFr1 (pg/dl): recettore solubile del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α).
33. sTNFr2 (pg/dl): Recettore solubile del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α).
34. NT-proBNP (pg/ml): il peptide natriuretico tipo B (BNP) è un biomarcatore utilizzato per valutare la funzione cardiaca. Il NT-proBNP (N-Terminal pro B-Type Natriuretic Peptide) è un frammento inerte rilasciato nel sangue durante la scissione del precursore del peptide natriuretico di tipo B (proBNP) in BNP attivo e NT-proBNP inerte.
35. CA125 (U/ml): l'antigene carcinoma ovarico 125 (CA125), un biomarcatore utilizzato principalmente per il monitoraggio del cancro ovarico.
36. Orosomucoide (g/l $\times 10$): L'orosomucoide (α 1-acido glicoproteina) è una proteina di fase acuta prodotta dal fegato in risposta a condizioni infiammatorie e stress. I suoi livelli nel siero sanguigno possono aumentare durante l'infiammazione, infezione, trauma e altre condizioni patologiche.
37. Homocystein (umol/l): aminoacido solforato coinvolto nel metabolismo dell'omocisteina-metionina. Livelli elevati di omocisteina nel sangue (iperomocisteinemia) sono stati associati a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari.
38. Triglycerides (mmol/l): grassi circolanti nel sangue che rappresentano una fonte di energia per il corpo. Livelli elevati di trigliceridi nel sangue sono

associati a un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, in particolare quando sono presenti in combinazione con altri fattori di rischio come il colesterolo LDL elevato e il colesterolo HDL basso.

39. Cortisolo (mg/l): è un ormone steroideo prodotto dalle ghiandole surrenali in risposta allo stress e regola una vasta gamma di processi fisiologici, tra cui il metabolismo dei carboidrati, delle proteine e dei grassi, la risposta infiammatoria e la funzione immunitaria. Livelli elevati di cortisolo nel sangue possono essere indicativi di stress cronico.
40. IGF-1 (ng/100 ml): Il fattore di crescita insulinico-simile 1 (IGF-1) è una proteina coinvolta nella crescita e nello sviluppo cellulare. È prodotto principalmente nel fegato in risposta alla stimolazione dell'ormone della crescita (GH).
41. EC-SOD (U/mL): la superossido dismutasi estracellulare (EC-SOD) è un enzima antiossidante che svolge un ruolo chiave nella protezione delle cellule dai danni ossidativi neutralizzando i radicali liberi.
42. IL-10 (pg/mL): citochina antinfiammatoria che regola la risposta immunitaria. È prodotta principalmente dai linfociti T helper tipo 2 (Th2) e dai macrofagi e ha effetti soppressori sull'attivazione e sulla proliferazione dei linfociti T e sulla produzione di citochine pro-infiammatorie.
43. IL-1 β (pg/mL): citochina pro-infiammatoria coinvolta nella regolazione della risposta immunitaria e infiammatoria. Viene prodotta principalmente dai macrofagi e dai monociti in risposta a stimoli infiammatori. I livelli elevati di IL-1 β sono associati a condizioni infiammatorie e autoimmuni.
44. MR-proANP(pmol/L): Il mid-regional proatrial natriuretic peptide è un frammento del peptide natriuretico atriale (ANP) prodotto nel cuore. Viene utilizzato come marker per valutare la funzione cardiaca, in particolare per diagnosticare e monitorare l'insufficienza cardiaca.
45. MR-proADM (nmol/L): Il mid-regional proadrenomedullin è un precursore del peptide adrenomedullin (ADM), coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna e del tono vascolare. I livelli di MR-proADM nel sangue possono essere utilizzati come marker di stress fisiologico e scompenso cardiaco.
46. CT-proET1 (nmol/L): il C-terminal pro-endothelin-1 è un frammento del precursore dell'endotelina-1 (ET-1), un potente peptide vasoattivo

coinvolto nella regolazione del tono vascolare e della pressione sanguigna. I livelli di CT-proET1 nel sangue possono essere utilizzati come marker per valutare lo stato del sistema endoteliale e sono stati associati a condizioni cardiovascolari, comprese l'ipertensione e l'insufficienza cardiaca.

47. CT-proAVP (pmoV/L): il C-terminal pro-vasopressina è un frammento del precursore della vasopressina (AVP), un ormone coinvolto nella regolazione dell'equilibrio idrico e del tono vascolare. I livelli di CT-proAVP nel sangue possono essere utilizzati come marker per valutare la funzione renale e il bilancio idrico, nonché per diagnosticare e monitorare condizioni come l'insufficienza cardiaca e il diabete insipido.
48. Epinephrine, pg/mL: un ormone e neurotrasmettitore prodotto dalle ghiandole surrenali in risposta allo stress e all'eccitazione. Ha effetti su una varietà di processi fisiologici, incluso il rilascio di glucosio nel sangue, l'aumento della frequenza cardiaca e la dilatazione dei vasi sanguigni. I livelli di epinefrina nel sangue possono aumentare durante situazioni di stress o di pericolo.
49. Norepinephrine, pg/mL: ormone e neurotrasmettitore prodotto dalle ghiandole surrenali e dai neuroni simpatici. Ha effetti sulla pressione sanguigna, il metabolismo e la risposta allo stress. I livelli di noradrenalina nel sangue possono aumentare durante situazioni di stress, attività fisica o in risposta a condizioni patologiche come lo shock.
50. Mieloperossidasi (ng/ml): la MPO è un enzima contenuto principalmente nei granuli azzurrofilari dei neutrofili e, in misura minore, nei monociti. È un membro della famiglia delle perossidasi e, oltre alla sua attività antimicrobica, la MPO può modulare la risposta infiammatoria.
51. Dopamine, pg/mL: neurotrasmettitore coinvolto nella regolazione dell'umore, del movimento e delle funzioni cognitive. Esso agisce anche come vasodilatatore e regola la pressione sanguigna e il flusso renale.
52. Endothelin 1, pg/ml: un potente peptide vasoattivo prodotto dalle cellule endoteliali vascolari. Ha effetti vasocostrittori e promuove la proliferazione cellulare e la fibrosi.

Metodi di selezione

Ricerca bibliografica

Nel mese di gennaio 2024 abbiamo ricercato su PubMed solamente studi randomizzati controllati in lingua inglese. La stessa procedura è stata effettuata su Cochrane, PEDro, Web of Science e Scopus nel mese di febbraio 2024. Per la ricerca sono state usate le seguenti parole chiave: “Heart Failure”, “Physical exercise”, “Inflammation”, utilizzando inoltre i relativi MeSH Terms e gli operatori booleani AND e OR.

La stringa di ricerca finale utilizzata su PubMed è la seguente:

```
((("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields] OR "exercises"[All Fields] OR "exercise therapy"[MeSH Terms] OR ("exercise"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "exercise therapy"[All Fields] OR "exercising"[All Fields] OR "exercise s"[All Fields] OR "exercised"[All Fields] OR "exerciser"[All Fields] OR "exercisers"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "physical exercise"[All Fields] OR ("physical"[All Fields] AND "activity"[All Fields]) OR "physical activity"[All Fields] OR ("exercise"[All Fields] AND "training"[All Fields]) OR "exercise training"[All Fields]) AND (("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields] OR ("inflammation"[MeSH Terms] OR "inflammation"[All Fields] OR "inflammations"[All Fields] OR "inflammation s"[All Fields])) AND ("biomarker s"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "biomarkers"[All Fields] OR "biomarker"[All Fields])))
```

La ricerca su Cochrane è stata effettuata utilizzando la funzione Advance Search e compilando il Search Manager come di seguito:

ID Search

#1 MeSH descriptor: [Biomarker] explode all trees

- #2 MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Exercise] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Physical exercise] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Physical activity] explode all trees
- #6 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5)

La stringa di ricerca su Web of Science è la seguente:

ALL = ((heart failure) AND ((exercise) OR (physical exercise) OR (physical activity))) AND (biomarker))

La stringa di ricerca su Scopus è:

TITLE-ABS-KEY ((heart AND failure) AND ((exercise) OR (physical AND exercise) OR (physical AND activity))) AND (biomarker))

La ricerca su PEDro è stata eseguita scrivendo: “Biomarker Heart Failure Exercise”

Raccolta dati ed analisi

In primo luogo, sono stati esaminati tutti i titoli degli articoli emersi dalla stringa di ricerca. I titoli che non presentavano le caratteristiche da noi definite (vedi le parole chiave o criteri definiti nella stringa di ricerca) o che non rispecchiassero esclusivamente i criteri da noi richiesti sono stati esclusi dai revisori (ad esempio, effetto dell'attività fisica in una sottopopolazione femminile in sovrappeso).

In seguito, dopo aver passato la prima selezione (per titolo) sono stati valutati gli Abstract. Anche in questo caso, gli articoli che presentavano un Abstract che non corrispondeva ai nostri criteri di inclusione ed esclusione, sono stati esclusi.

Infine, ogni articolo è stato esaminato nel suo intero contenuto. Abbiamo valutato ed estratto le seguenti caratteristiche dello studio:

1. Metodi: disegno dello studio, durata totale dello studio, contesto dello studio e data dello studio;
2. Partecipanti: N, età media, BMI, criteri di inclusione e criteri di esclusione;
3. Interventi: qualsiasi tipologia di attività fisica e confronto con il gruppo di controllo;
4. Risultati: risultati primari specificati e raccolti e timepoints riportati;
5. Caratteristiche dello studio: disegno dello studio, valutazione del rischio di bias;

Due revisori hanno estratto in modo indipendente i dati dagli studi inclusi. Abbiamo riportato nella tabella degli studi inclusi se i dati presentati in ciascuno dei lavori non erano riportati in modo chiaro e se i dati erano stati riportati come grafico.

Eventuali disaccordi tra i 2 valutatori sono stati risolti consultando un terzo valutatore.

Valutazione del risk of bias degli studi inclusi

La valutazione del rischio di bias è stata eseguita mediante il Cochrane Risk of Bias Assessment, è uno strumento che permette di valutare la qualità metodologica e la validità interna degli studi clinici randomizzati. Questo strumento aiuta a identificare e descrivere i potenziali bias che potrebbero influenzare i risultati dello studio. Esso è strutturato in vari domini che coprono diversi tipi di bias:

1. Bias di selezione
 - a. Random sequence generation (Generazione della sequenza casuale)
 - b. Allocation concealment (Nascondimento dell'allocazione)
2. Bias di performance
 - a. Blinding of participants and personnel (Cecità dei partecipanti e del personale)
3. Bias di rilevamento
 - a. Blinding of outcome assessment (Cecità dei valutatori degli esiti)
4. Bias di attrito
 - a. Incomplete outcome data (Dati incompleti degli esiti)
5. Bias di segnalazione

- a. Selective reporting (Segnalazione selettiva)
- 6. Bias di altro tipo
 - a. Other sources of bias (Altre fonti di bias): Valuta qualsiasi altra fonte di bias che potrebbe influenzare i risultati, come problemi specifici di ciascuno studio.

Ogni dominio viene valutato come:

Basso rischio di bias: Le procedure e i metodi utilizzati sono adeguati per minimizzare il bias.

Alto rischio di bias: Le procedure e i metodi utilizzati sono inadeguati, aumentando la probabilità di bias.

Rischio di bias incerto: Non ci sono sufficienti informazioni per determinare il rischio di bias.

Il rischio di bias non si riferisce alla qualità degli studi in sé, ma alla valutazione del rischio di bias rispetto al nostro quesito di ricerca.

Analisi qualitativa degli studi inclusi

L'analisi qualitativa di questa revisione è stata effettuata avvalendosi della PEDro scale (Physiotherapy Evidence Database). Si tratta di uno strumento utilizzato per valutare la qualità metodologica degli studi clinici randomizzati (RCT) nel campo della fisioterapia e della riabilitazione. Questa scala è composta da 11 criteri che sono stati sviluppati per giudicare la validità interna e l'affidabilità degli studi. I primi due criteri sono relativi alla descrizione del contesto dello studio e non influenzano il punteggio totale, mentre gli altri criteri vengono utilizzati per calcolare il punteggio PEDro, che va da 0 a 10.

Ecco una panoramica dei criteri della scala PEDro:

1. Criterio di idoneità: i criteri di idoneità sono specificati.
2. Randomizzazione: i soggetti sono stati assegnati in modo casuale ai gruppi.
3. Allocazione nascosta: l'allocazione è stata nascosta.
4. Confronto basale: le caratteristiche iniziali dei gruppi sono simili.
5. Cecità dei soggetti: i soggetti sono stati resi ciechi alla loro allocazione.
6. Cecità dei terapeuti: i terapeuti che somministrano il trattamento sono stati resi ciechi alla loro allocazione.

7. Cecità dei valutatori: i valutatori che misurano gli esiti sono stati resi ciechi alla loro allocazione.
8. Misurazione degli esiti principali: gli esiti principali sono stati ottenuti in più dell'85% dei soggetti inizialmente assegnati ai gruppi.
9. Analisi intention-to-treat: tutti i soggetti sono stati analizzati nei gruppi a cui sono stati inizialmente assegnati.
10. Confronti statistici tra i gruppi: i risultati statistici per almeno un esito chiave sono stati riportati.
11. Misure di variabilità e di accuratezza: gli studi riportano misure di variabilità per almeno un esito chiave.

Il punteggio PEDro si ottiene sommando i punti ottenuti nei criteri dal 2 all'11, fornendo una valutazione complessiva della qualità metodologica dello studio. Un punteggio più alto indica una maggiore qualità metodologica, il che implica una maggiore affidabilità dei risultati dello studio.

Dati mancanti

Eventuali dati mancanti saranno valutati dagli esaminatori e rientreranno nella valutazione dei risk of bias degli studi inclusi qualora fosse necessario.

L'eventuale mancanza di dati inerenti ai protocolli proposti dagli studi è stata riassunta e specificata nelle tabelle di sintesi.

Valutazione dell'omogeneità degli studi inclusi

L'omogeneità degli studi inclusi è stata garantita dai criteri di inclusione ed esclusione da noi impostati prima di effettuare la ricerca bibliografica.

Data synthesis

Abbiamo creato una tabella riassuntiva (vedi tabella 1) per riassumere le caratteristiche degli studi inclusi: vi abbiamo riportato il numero, sesso e BMI dei partecipanti, una descrizione della tipologia degli interventi, controlli e risultati di ogni studio incluso in questa revisione. Quindi, abbiamo discusso i risultati, i punti di forza e di debolezza dello studio da una prospettiva clinica.

Sensitivity Analysis

Per definire se gli studi analizzati siano ad alto o basso rischio di bias, è stata eseguita l'analisi di sensibilità mediante valutazione del rischio di bias: gli studi sono stati classificati "ad alto rischio" quando uno o più domini del "Risk of bias Assesment" sono classificati come ad alto rischio di bias.

RISULTATI

Gli articoli emersi dalla ricerca sono stati un totale di 2061 (225 articoli identificati mediante PubMed, 138 mediante Cochrane, 8 mediante PEDro, 1298 mediante Scopus e 392 mediante Web of Science. Successivamente sono stati rimossi 508 articoli che risultavano presenti in duplicato, raggiungendo il numero complessivo di 1553 articoli. In seguito all'esclusione degli articoli per "titolo" sono rimasti 46 articoli. Procedendo con la lettura degli abstract, nessun articolo è stato escluso sulla base dei nostri criteri di inclusione ed esclusione. Dei 46 articoli rimanenti, 21 sono stati inclusi nel nostro studio, sempre sulla base dei nostri criteri di inclusione ed esclusione.

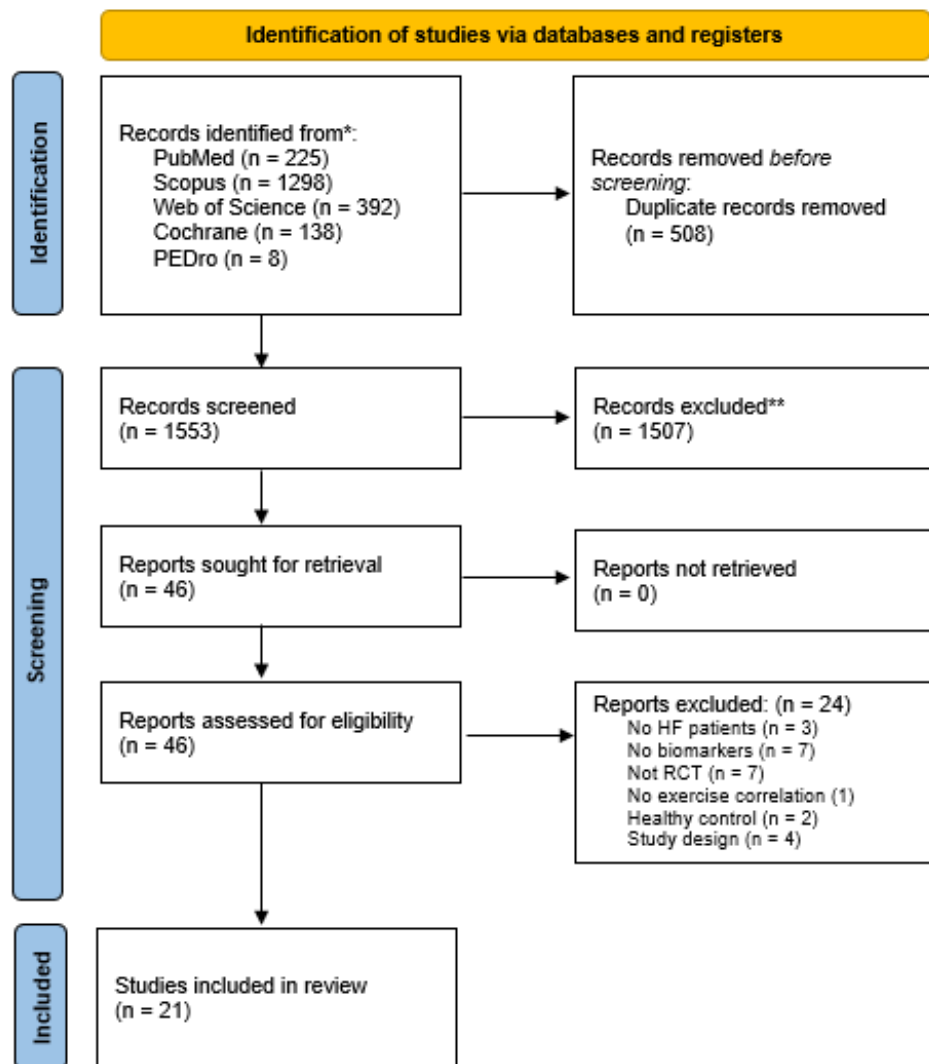


Figura 1. Flow chart che riporta il metodo di selezione degli studi.

Studi inclusi

Tra i 21 studi inclusi in questa revisione sistematica, otto hanno valutato gli effetti del solo esercizio aerobico; sei studi hanno valutato l'effetto dell'esercizio di tipo combinato; tre studi hanno valutato l'effetto della Yoga; uno studio ha valutato solo l'effetto del Tai Chi mentre un altro studio ha valutato sia l'effetto del Tai Chi, sia quello dell'allenamento contro-resistenza; uno studio ha confrontato l'effetto dell'esercizio fisico ipossico con quello ipossico; infine uno studio ha valutato solo l'effetto dell'allenamento dei muscoli inspiratori e un altro l'effetto dell'allenamento dei muscoli respiratori in aggiunta all'elettrostimolazione (tabella 1).

Table 1. Tabella riassuntiva delle principali caratteristiche degli studi inclusi

Authors Journal Year	Nationality	Participants		Comparator	Study Duration	Intervention		Results		Intergroups A-I		
		Sample size	Age (years)			BMI (kg/m ²)	Male/Female n(%)	Intergroup Analysis - IG	Intergroup Analysis - CG			
Almad et al., <i>American Heart Journal</i> , 2014	USA	N = 928 IG: 477 CG: 451	N = 59.0 (QR: 50.9-68.0) IG: 59.0 (QR: 51.2-67.9) CG: 59.0 (QR: 50.7-68.0)	NR	12 weeks	Usual care	<p>Type of activity: Aerobic training or Exercise modality: walking, or treadmill, or stationary cycling Protocol duration: 12 weeks Frequency: 3 sessions/week Volume (session): 40-60 minutes Intensity: 60% HR</p> <p>Supervised</p>	<p>Pre: 3.4 (QR: 1.6-7.5); Post: 3.1 (QR: 1.4-7.4); p=0.8 Pre: 853.2 (QR: 374.6-1829); Post: 778.5 (QR: 296.7-1825); p=NR</p>	<p>Pre: 168.5 ± 110.3; Post: 164.5 ± 113.6; p=NR Pre: 74.97 ± 5.31; Post: 81.3 ± 21.4; p=NR Pre: 0.59 ± 0.12; Post: 0.60 ± 0.14; p=NR Pre: 0.49 ± 0.11; Post: 0.53 ± 0.11; p=NR Pre: 1.72 ± 0.49; Post: 1.87 ± 0.59; p=NR</p>	<p>IG mean change: 0.2 IG mean change: 778.5 (QR: 296.7-1825); p=NR CG mean change: 0.59</p>		
Baldassarri et al., <i>Biomedicine</i> , 2018	Germany	N = 62 IG: 34 CG: 19	N = 65 ± 6	NR	12 weeks	Usual care	<p>Type of activity: Combined training (aerobic + resistance training) Exercise modality: bicycle ergometer during week 1 to 4; bicycle ergometer + resistance training from week 5 to 12</p> <p>Protocol duration: 12 weeks Frequency: 2 sessions/week from week 1 to 4; 3 sessions/week from week 5 to 12 Volume (session): 20-40 minutes of ergometer and 15 repetitions of resistance training per exercise per session Intensity: 50-70% V_{max} for aerobic training; 60-65% 1RM for resistance exercises (at the end of week 4)</p> <p>Supervised</p>	<p>pre: 153.2 ± 150.2; post: 164.77 ± 166.6; p=NR pre: 70.03 ± 18.75; post: 73.1 ± 20.7; p=NR pre: 0.60 ± 0.15; post: 0.63 ± 0.14; p=NR pre: 0.50 ± 0.10; post: 0.54 ± 0.14; p=NR pre: 1.64 ± 0.62; post: 1.65 ± 0.62; p=NR</p>	<p>NT-proBNP L-Avg (umol/L) ADMA (umol/L) SDMA (umol/L) L-Avg (umol/L)</p>	<p>NT-proBNP L-Avg (umol/L) ADMA (umol/L) SDMA (umol/L) L-Avg (umol/L)</p>	<p>NT-proBNP L-Avg (umol/L) ADMA (umol/L) SDMA (umol/L) L-Avg (umol/L)</p>	
Beavers et al., <i>Med Sci Sports Exerc.</i> , 2010	USA	N = 368 IG: 182 CG: 186	IG: 76.4 ± 4.1 CG: 77.0 ± 4.4	IG: 30.7 ± 6.0 CG: 29.8 ± 5.5	12 months	Successful aging	<p>Type of activity: combined training Exercise modality: aerobic, strength, balance, and flexibility exercises Protocol duration: 12 weeks Frequency: 3 sessions/week in the first 8 weeks; 2 sessions/week in the next 16 weeks; 1 to 2 sessions/week from week 25 to 36 Volume (session): 40-60 minutes Intensity: 12-13 RPE for aerobic exercise; and 12-16 for resistance exercise Supervised (6 months) + home-based (6 months)</p>	<p>Baseline: 4.63 ± 11.4; at 6 months: 4.85 ± 8.96; Post: 4.08 ± 11.4; p=NS Baseline: 3.38 ± 4.04; at 6 months: 3.26 ± 3.59; Post: 2.98 ± 1.91; p=0.05 Baseline: 36849 ± 13720; at 6 months: 36692 ± 15446; Post: 33371 ± 12338; p=NS Baseline: 10262 ± 35430; at 6 months: 10334 ± 3429; Post: 9971 ± 3438; p=NS Baseline: 1626 ± 1034; at 6 months: 1644 ± 1069; Post: 1620 ± 903; p=0.05 Baseline: 2990 ± 1045; at 6 months: 3032 ± 1234; Post: 2901 ± 955; p=NS Baseline: 7.50 ± 4.73; at 6 months: 7.96 ± 7.80; Post: 7.77 ± 4.67; p=0.05 Baseline: 1.77 ± 0.56; at 6 months: 1.72 ± 0.40; Post: 1.72 ± 0.42; p=NS Baseline: 11.27 ± 7.17; at 6 months: 12.32 ± 10.19; Post: 11.25 ± 6.03; p=NS Baseline: 346 ± 287; at 6 months: 334 ± 204; Post: 359 ± 249; p=NS Baseline: 1060 ± 456; at 6 months: 1105 ± 509; Post: 1076 ± 601; p=NS Baseline: 1.77 ± 0.56; at 6 months: 1.72 ± 0.40; Post: 1.72 ± 0.42; p=NS</p>	<p>CRP (mg/L) IL-6 (pg/mL) IL-6R (pg/mL) IL-6sR (pg/mL) sTNFR1 (pg/mL) sTNFR2 (pg/mL) IL-15 (pg/mL) Adiponectin (ug/mL) IL-1ra (pg/mL)</p>	<p>CRP (mg/L) IL-6 (pg/mL) IL-6R (pg/mL) IL-6sR (pg/mL) sTNFR1 (pg/mL) sTNFR2 (pg/mL) IL-15 (pg/mL)</p>	<p>IL-8 (pg/mL) IL-1ra (pg/mL) Adiponectin (ug/mL) IL-15 (pg/mL)</p>	<p>LS mean (95% CIP) (mg/L) At 6 months: 1.7 At 12 months: 0.0 1.17; p=NS IL-6 (pg/mL) 1.68; p=NS At 12 months: 0.3 1.7; p=NS IL-6sR (pg/mL) 2701; p=NS At 12 months: 13 1789; p=NS IL-6R (pg/mL) At 6 months: 46 1324; p=NS At 12 months: 106 1324; p=NS At 12 months: 11 225; p=NS At 6 months: 5 1524; p=NS At 12 months: 141 1.26; p=NS At 6 months: 0.3 1.57; p=NS IL-15 (pg/mL) At 6 months: 0.0 0.11; p=NS At 12 months: 0.08 p=NS Adiponectin (ug/mL) At 6 months: 2 110; p=NS At 12 months: 1.0 2.26; p=NS IL-1ra (pg/mL) At 6 months: 66 p=NS At 12 months: 7 p=NS IL-2Ra (pg/mL) At 6 months: 23 p=NR At 12 months: 48 p=NR TNF-α (pg/mL) At 6 months: 0.2 0.00; p=NS At 12 months: 0.3 0.89; p=NS</p>

Author	Journal	Year	Country	N	IG	CG	Intervention	Control	Outcome	Significance	
Brighaudi et al. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 2011			Norway	N = 80 IG: 40 CG: 40	N = 70.1 ± 7.9 IG: 68.8 ± 7.0 CG: 71.8 ± 7.8	NR	Type of activity: AT-HIT Exercise modality: aerobic exercise interval training; three intervals of high intensity, and two periods of moderate intensity Protocol duration: 4 months Frequency: 2 sessions/week Volume (session): 50 minutes Intensity: moderate (11-13 on Borg Scale) and high (15-18 on Borg Scale) Supervised	Usual care	4 months	CPR (mg/L) Pre: 4.52 (IQR 2.38, 7.97); At 4 months: 4.51 (IQR 2.56, 8.29); Post: 4.44 (IQR 2.46, 7.89); p=0.541 (baseline), p=0.715 (4 months), p=0.566 (post). p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) Pre: 323 (IQR 283, 384); At 4 months: 331 (IQR 296, 398); Post: 294 (IQR 255, 370); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) Pre: 2.38 (IQR 1.82, 2.96); At 4 months: 2.24 (IQR 1.78, 2.94); Post: 2.40 (IQR 1.89, 3.37); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) Pre: 3.44 (IQR 2.34, 5.30); At 4 months: 4.16 (IQR 2.12, 7.19); Post: 3.26 (IQR 2.15, 5.35); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) Pre: 397 (IQR 220, 441); At 4 months: 310 (IQR 222, 392); Post: 317 (IQR 237, 426); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) E-selectin (mg/L) Pre: 34.8 (IQR 26.8, 41.4); At 4 months: 36.9 (IQR 28.8, 55.3); Post: 34.2 (IQR 24.2, 48.4); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) ICAM-1 (ng/L) Pre: 3.14 (IQR 2.59, 3.52); At 4 months: 2.99 (IQR 2.11, 3.53); Post: 3.18 (IQR 2.61, 3.84); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) VCAM-1 (ng/L) Pre: 1240 (IQR 1042, 1610); At 4 months: 1374 (IQR 1030, 1605); Post: 1296 (IQR 1011, 1800); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) Pre: 1451 (IQR 1025, 1768); At 4 months: 1285 (IQR 955, 1768); Post: 1231 (IQR 693, 1528); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post)	CPR (mg/L) Pre: 3.55 (IQR 1.70, 10.62); At 4 months: 4.23 (IQR 2.20, 10.89); Post: 3.85 (IQR 2.34, 0.08); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) MCP-1 (pg/mL) Pre: 342 (IQR 294, 410); At 4 months: 329 (IQR 290, 389); Post: 332 (IQR 282, 359); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) TNF-α (pg/mL) Pre: 2.35 (IQR 1.77, 3.19); At 4 months: 2.59 (IQR 1.85, 3.39); Post: 2.46 (IQR 1.88, 3.46); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) IL-6 (pg/mL) Pre: 4.27 (IQR 2.91, 12.56); At 4 months: 5.46 (IQR 1.97, 11.15); Post: 4.05 (IQR 2.77, 7.76); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) IL-18 (pg/mL) Pre: 349 (IQR 231, 466); At 4 months: 289 (IQR 230, 497); Post: 357 (IQR 248, 501); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) E-selectin (mg/L) Pre: 35.6 (IQR 24.1, 47.6); At 4 months: 37.1 (IQR 29.8, 49.9); Post: 41.1 (IQR 26.4, 52.2); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) ICAM-1 (ng/L) Pre: 326 (IQR 285, 408); At 4 months: 363 (IQR 281, 442); Post: 365 (IQR 285, 465); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) VCAM-1 (ng/L) Pre: 1573 (IQR 1199, 1827); At 4 months: 1616 (IQR 1212, 1913); Post: 1353 (IQR 765, 1822); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post) ICAM-1 (ng/L) Pre: 1295 (IQR 912, 1907); At 4 months: 1232 (IQR 874, 1671); Post: 1353 (IQR 765, 1822); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post)
De-Mareilles et al. European Journal of Preventive Cardiology 2013			Brazil	N = 30 IG: 15 CG: 15	IG: 54 ± 3 CG: 59 ± 2	NR	Type of activity: Combined training (AT + RT) Exercise modality: treadmill exercise + resistance exercises for major muscle groups + stretching exercises. Protocol duration: 6 months Frequency: 3 sessions/week Volume (session): 30 min of AT; 60 min of RT (2 to 3 sets of 10-15 repetition maximum of eight to ten exercises for the major muscle groups) Intensity: 5-15% above the ventilatory threshold Supervised	Usual care	6 months	Fibrinogen (mg/dl) Baseline: 378.5 ± 44.3; Post: 333.5 ± 39.9; p<0.05 CRP (mg/L) Baseline: 0.41 ± 0.03; Post: 0.24 ± 0.05; p<0.05 IL-6 (pg/mL) Baseline: 4.5 ± 2.8; Post: 4.0 ± 1.4; p=NS TNF-α (pg/dl) Baseline: 3.9 ± 2.7; Post: 1.72 ± 1.3; p<0.05	Fibrinogen (mg/dl) Baseline: 380.1 ± 37.5; Post: 386.5 ± 35.0; p=NS CRP (mg/L) Baseline: 0.40 ± 0.03; Post: 0.42 ± 0.03; p=NS IL-6 (pg/mL) Baseline: 4.5 ± 2.8; Post: 4.5 ± 3.0; p=NS TNF-α (pg/dl) Baseline: 4.1 ± 2.8; Post: 4.0 ± 2.5; p=NS
Elentneri et al. BMC Musculoskeletal Disorders 2013			Italy	N = 21 IG: 11 CG: 10	IG: 66 ± 2 CG: 68 ± 2	NR	Type of activity: AT Exercise modality: cycle ergometer Protocol duration: 12 weeks Frequency: 3 sessions/week Volume (session): 30 minutes Intensity: 60 revs/min Home-based	Usual care	12 weeks	Angiotensin (ng/mL) Pre: 18.9 (IQR 3, 49); Post: 26.5 (IQR 9, 54); p=0.24 Angiotensin 2 (pg/mL) Pre: 2.6 (IQR 1, 7); Post: 2.7 (IQR 2, 8); p=0.39 CD45 ^{dim} CD34 + KDR + (% mononuclear cells) (pg/mL) Pre: 0.012 (IQR 0.005, 0.052); Post: 0.019 (IQR 0.003, 0.037); p=0.44 IL-6 (pg/mL) Pre: 0.9 (IQR 0.4, 3.4); Post: 1.0 (IQR 0.3, 2.9); p=0.26 CRP (mg/mL) Pre: 1.2 (IQR 0.8, 8.9); Post: 1.6 (IQR 0.6, 27.9); p=0.68 NT-proBNP (pg/mL) Pre: 545.6 (IQR 62, 3312); Post: 609.1 (IQR 138, 1910); p=0.57 SDP (pg/mL) Pre: 2868 (IQR 1628, 3705); Post: 2742 (IQR 1817, 3894); p=0.59	Angiotensin (ng/mL) Pre: 383.9 (IQR 258, 543); Post: 366.8 (IQR 246, 497); p=0.37 VEGF (pg/ml) Pre: 220.9 (IQR 83, 646); Post: 278.9 (IQR 124, 664); p=0.17

Pullen et al. Journal of Cardiac Failure 2008	USA	N = 19 IG: 9 CG: 10	IG: 52.1 ± 3.3 CG: 50.5 ± 12.8	NR	N = 9 M (47.4%); 10 F (52.6%) IG: 2 M (22.2%); 7 F (77.8%) CG: 7 M (70%); 3 F (30%)	Type of activity: Yoga Exercise modality: 10-minute warm up phase + 40 minutes of yoga postures (Asanas) + a 20-minute relaxation phase including breathing exercises and meditation Protocol duration: 8 weeks Frequency: twice per week for the first 2 weeks (1 session at home, 1 supervised + home-based)	Usual care	8 weeks	Pre: 17.5 ± 5.9; Post: 13.6 ± 4.5; p = 0.001 Pre: 2.18 ± 0.34; Post: 1.75 ± 0.39; p = 0.002 Pre: 540 ± 37; Post: 640 ± 67; p = 0.002	IL-6 (mg/dl) CRP (mg/l) EC-SOD (U/ml)	Pre: NR; Post: NR; p = NS Pre: NR; Post: NR; p = NS Pre: NR; Post: NR; p = NS	IL-6 (pg/ml) vs CG mean ch: 0.59±1.52, p< CRP (mg/l) vs CG mean ch: 0.12±0.17, p= EC-SOD (U/ p=0.001
Pullen et al. American College of Sports Medicine 2010	USA	N = 40 IG: 21 CG: 19	IG: 55.8 ± 7.6 CG: 52.5 ± 12.7	NR	N = 23 M (57.5%); 17 F (42.5%) IG: 10 M (48%); 11 F (52%) CG: 13 M (68.4%); 6 F (31.6%)	Type of activity: Yoga Exercise modality: 5-minute warm-up phase + 40 minutes of yoga postures (Asanas) + 15-minute relaxation phase including breathing exercises and meditation Protocol duration: 8 weeks Frequency: twice per week (1 session at home) Volume (session): 60 minutes Supervised + home-based	Usual care	8 – 10 weeks	Pre: 19.6 ± 2.5; Post: 15.9 ± 2.1; Mean Change: 3.57±1.97; p<0.001 Pre: 2.4 ± 0.58; Post: 1.9 ± 0.39; Mean Change: 0.5±0.49; p<0.001 Pre: 509.1±71.8; Post: 610.1±86.2; Mean change: 1.01±75.7; p<0.001	IL-6 (pg/mL) CRP (mg/l) EC-SOD (U/ml)	Pre: 18.5 ± 2.4; Mean Change: -0.59±1.52, p=NS Pre: NR; Post: NR; p=NS Pre: 2.2 ± 0.32; Mean Change: 0.12±0.17; p=NS Pre: 554.0 ± 58.4; Mean Change: -12.82±30.94, p=NS	IL-6 (pg/ml) vs CG mean ch: 0.59±1.52, p< CRP (mg/l) vs CG mean ch: 0.12±0.17, p= EC-SOD (U/ p=0.001
Redwine et al. J. Psychosom Res. 2021	USA	N = 69 IG1: 24 IG2: 22 CG: 23	N = 65±10 IG1: 65±9 IG2: 65±9 CG: 67±7	NR	N = 89% M; 11% F IG1: 92% M; 8% F IG2: 86% M; 14% F CG: 87% M; 13% F	Type of activity: Tai chi Exercise modality: 16 weeks Protocol duration: 16 weeks Frequency: twice per week + daily at home Volume (sessions): 60 minutes + 10-20 minutes at home Intensity: Borg scale 11 – 13 Supervised + home-based	Usual Care	16 weeks	Pre: 3.7 ± 4.8; Post: 4.5 ± 4.4; p=NS Pre: 1.5 ± 0.8; Post: 2.0 ± 1.4; p=NS Pre: 3.3 ± 1.2; Post: 3.0 ± 1.2; p=NS Pre: 1.6 ± 1.1; Post: 1.4 ± 1.5; p=NS Pre: 1.9 ± 0.9; Post: 1.8 ± 1.6; p=NS Pre: 3.8 ± 1.1; Post: 3.8 ± 1.8; p=NS	Tai Chi CRP (mg/L) IL-6 (pg/mL) TNF-α (ng/l) RT CRP (mg/L) IL-6 (pg/mL) TNF-α (ng/l)	Pre: 2.0 ± 3.0; Post: 2.2 ± 2.4, p=NS Pre: 1.3 ± 0.7; Post: 1.5 ± 0.7, p=NS Pre: 7.0 ± 0.5; Post: 2.7 ± 1.3, p=NS	NR
Taylor et al. Frontiers in Cardiovascular Medicine 2022	Canada	N = 14 IG: 7 CG: 7	IG: 57.9 ± 9.8 CG: 60.1 ± 6.7	IG: 30.2 ± 5.34 CG: 30.5 ± 4.6	N = 14 M (100%)	Type of activity: HIT Exercise modality: interval training on a cycle ergometer; 2 min work phases; and 2 min active recovery Protocol duration: 48 hours Frequency: single session Volume (session): 20 minutes Intensity: high-intensity 90% HRR, active recovery 40% HRR Supervised + home-based	Type of activity: SS Exercise modality: steady state on a cycle ergometer Protocol duration: 48 hours Frequency: single session Volume (session): 20 minutes Intensity: 65% HRR Supervised + home-based	48 hours	Baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS	IL-6 (pg/mL) IL-8 (pg/mL) IL-10 (pg/mL) TNF-α (ng/l) CRP (mg/L)	Baseline vs. immediately post-exercise; p=0.05 baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS baseline vs. immediately post-exercise; p=NS baseline vs. 6h; p=NS baseline vs. 24h; p=NS baseline vs. 48h; p=NS	NR

Author	Year	Country	N	IG	CG	Mean	SD	IG	CG	Outcome	Significance		
Trippel et al. ESC Heart Failure 2017	Germany	NR	N = 62 IG: 49 CG: 17	N = 64.4 ± 7.2	NR	IG: 23.4 ± 1.0 CG: 23.1 ± 0.8	IG: 22.0 ± 1.0 CG: 21.1 ± 0.4	IG: 69 (IQOR 60-76) CG: 66 (IQOR 60-75)	IG: 50 (48%) CG: 50 (18%)	Type of activity: Combined training (aerobic + resistance training) Exercise modality: bicycle ergometer during week 1 to 4; bicycle ergometer + resistance training from week 5 Protocol duration: 12 weeks Frequency: 3 times/week from week 1 to 4; 3 times/week from week 5 Volume (exercise): 20 – 40 minutes of volume and 15 repetitions of resistance training per exercise per session Intensity: 50-70% VO _{2max} for aerobic training; 60 – 65% 1RM for resistance exercises (at the end of week 4) Supervised	Usual Care	20 minutes	Pre: 988 (IQOR 758-1166); Post: 1092 (IQOR 852-1203); Pre: 20326 (IQOR 6726-6730); Post: 18320 (IQOR 9106-3484) Pre: 7590 (IQOR 4427-10782); Post: 6647 (IQOR 4211-1102); Pre: 1.54 (IQOR 1.07-2.55); Post: 1.95 (IQOR 1.37-2.57); Pre: 0.22 (IQOR 0.11-0.59); Post: 0.08 (IQOR 0.06-0.46) Pre: 1.56 (IQOR 1.26-2.63); Post: 1.45 (IQOR 0.91-2.84); Pre: 8.16 (IQOR 4.13-16.28); Post: 2.22 (IQOR 1.64-6.02); Pre: 91 (IQOR 60-108); Post: 86 (IQOR 61-108); Pre: 0.52 (IQOR 0.48-0.66); Post: 0.58 (IQOR 0.49-0.73); Pre: 55.0 (IQOR 50.5-64.0); Post: 59.0 (IQOR 52.0-66.5); Pre: 4.10 (IQOR 2.45-7.95); Post: 4.15 (IQOR 2.60-6.38); Norepinephrine (pg/ml) Rest: pre: 292.3±29.5, post: 234.2±39.5 HE: pre: 784.2±72.7, post: 484.5±67.2 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Epinephrine (pg/ml) Rest: pre: 70.9±10.9, post: 50.2±9.8 HE: pre: 150.8±18.9, post: 79.2±12.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Myeloperoxidase (ng/ml) Rest: pre: 17.8±4.2, post: 7.2±1.5 HE: pre: 39.4±5.1, post: 13.2±3.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 IL-6 (pg/ml) Rest: pre: 2.5±0.7, post: 2.1±0.7 HE: pre: 5.8±1.9*, post: 2.4±0.6 R vs. HE, pre: p<0.05
Wang et al. Clinical Science 2015	Taiwan	N = 40 IG: 20 CG: 20	IG: 23.4 ± 1.0 CG: 23.1 ± 0.8	IG: 22.0 ± 1.0 CG: 21.1 ± 0.4	NR	IG: 23.4 ± 1.0 CG: 23.1 ± 0.8	IG: 22.0 ± 1.0 CG: 21.1 ± 0.4	IG: 69 (IQOR 60-76) CG: 66 (IQOR 60-75)	IG: 50 (48%) CG: 50 (18%)	Type of activity: HET training (15% O ₂ conditions) Protocol duration: 5 weeks Frequency: 5 days/week Volume (session): 30 minutes Intensity: 60% VO _{2max} Supervised	NET Exercise modality: normoxic exercise training (21% O ₂ conditions) Protocol duration: 5 weeks Frequency: 5 days/week Volume (session): 30 minutes Intensity: 60% VO _{2max} Supervised	5 weeks	Pre: 988 (IQOR 758-1166); Post: 1092 (IQOR 852-1203); Pre: 20326 (IQOR 6726-6730); Post: 18320 (IQOR 9106-3484) Pre: 7590 (IQOR 4427-10782); Post: 6647 (IQOR 4211-1102); Pre: 1.54 (IQOR 1.07-2.55); Post: 1.95 (IQOR 1.37-2.57); Pre: 0.22 (IQOR 0.11-0.59); Post: 0.08 (IQOR 0.06-0.46) Pre: 1.56 (IQOR 1.26-2.63); Post: 1.45 (IQOR 0.91-2.84); Pre: 8.16 (IQOR 4.13-16.28); Post: 2.22 (IQOR 1.64-6.02); Pre: 91 (IQOR 60-108); Post: 86 (IQOR 61-108); Pre: 0.52 (IQOR 0.48-0.66); Post: 0.58 (IQOR 0.49-0.73); Pre: 55.0 (IQOR 50.5-64.0); Post: 59.0 (IQOR 52.0-66.5); Pre: 4.10 (IQOR 2.45-7.95); Post: 4.15 (IQOR 2.60-6.38); Norepinephrine (pg/ml) Rest: pre: 292.3±29.5, post: 234.2±39.5 HE: pre: 784.2±72.7, post: 484.5±67.2 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Epinephrine (pg/ml) Rest: pre: 70.9±10.9, post: 50.2±9.8 HE: pre: 150.8±18.9, post: 79.2±12.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Myeloperoxidase (ng/ml) Rest: pre: 17.8±4.2, post: 7.2±1.5 HE: pre: 39.4±5.1, post: 13.2±3.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 IL-6 (pg/ml) Rest: pre: 2.5±0.7, post: 2.1±0.7 HE: pre: 5.8±1.9*, post: 2.4±0.6 R vs. HE, pre: p<0.05
Yeh et al. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. 2016	USA	N = 100 IG: 50 CG: 50	IG: 69 (IQOR 60-76) CG: 66 (IQOR 60-75)	IG: 23.4 ± 1.0 CG: 23.1 ± 0.8	NR	IG: 23.4 ± 1.0 CG: 23.1 ± 0.8	IG: 22.0 ± 1.0 CG: 21.1 ± 0.4	IG: 69 (IQOR 60-76) CG: 66 (IQOR 60-75)	IG: 50 (48%) CG: 50 (18%)	Type of activity: Tai Chi exercises followed by five simplified tai chi movements Protocol duration: 12 weeks Frequency: 2 days/week Volume (session): 60 minutes Home-based	Usual Care	12 weeks	Pre: 988 (IQOR 758-1166); Post: 1092 (IQOR 852-1203); Pre: 20326 (IQOR 6726-6730); Post: 18320 (IQOR 9106-3484) Pre: 7590 (IQOR 4427-10782); Post: 6647 (IQOR 4211-1102); Pre: 1.54 (IQOR 1.07-2.55); Post: 1.95 (IQOR 1.37-2.57); Pre: 0.22 (IQOR 0.11-0.59); Post: 0.08 (IQOR 0.06-0.46) Pre: 1.56 (IQOR 1.26-2.63); Post: 1.45 (IQOR 0.91-2.84); Pre: 8.16 (IQOR 4.13-16.28); Post: 2.22 (IQOR 1.64-6.02); Pre: 91 (IQOR 60-108); Post: 86 (IQOR 61-108); Pre: 0.52 (IQOR 0.48-0.66); Post: 0.58 (IQOR 0.49-0.73); Pre: 55.0 (IQOR 50.5-64.0); Post: 59.0 (IQOR 52.0-66.5); Pre: 4.10 (IQOR 2.45-7.95); Post: 4.15 (IQOR 2.60-6.38); Norepinephrine (pg/ml) Rest: pre: 292.3±29.5, post: 234.2±39.5 HE: pre: 784.2±72.7, post: 484.5±67.2 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Epinephrine (pg/ml) Rest: pre: 70.9±10.9, post: 50.2±9.8 HE: pre: 150.8±18.9, post: 79.2±12.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 Myeloperoxidase (ng/ml) Rest: pre: 17.8±4.2, post: 7.2±1.5 HE: pre: 39.4±5.1, post: 13.2±3.1 R vs. HE (pre and post), p<0.05 HE Pre vs. post, p<0.05 IL-6 (pg/ml) Rest: pre: 2.5±0.7, post: 2.1±0.7 HE: pre: 5.8±1.9*, post: 2.4±0.6 R vs. HE, pre: p<0.05

Abbreviations: IRM: 1-repetition maximum; ACSM: American College of Sports Medicine; AT: aerobic training; AT-HITT: moderate-intensity aerobic and high-intensity aerobic interval training; BDNF: brain-derived neurotrophic factor; CG: Control Group; CRP: C reactive colony stimulating factor 1; CT: combined training; cTnT: cardiac Troponin T; CXCL9: C-X-C motif chemokine 9; DCN: decorin; DKK1: Dickkopf 1; FasL: Fas antigen ligand; GPX: Glutathione Peroxidase; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HDL: high density lipoprotein; HOMA1-IR: homeostatic model assessment index 1 - insulin resistance; HOMA2-IR: homeostatic model assessment index 2 - insulin resistance; Hb: hemoglobin; HbA1c: glycosylated hemoglobin; HDL: high density lipoprotein; IL: interleukin; LDL: low density lipoprotein; MDA: Malondialdehyde; MIC A/B: MHC class I polypeptide-related sequence A/B; min: minutes; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; NO: Nitric oxide; NR: not reported; NS: not significant; NT-proBNP: N-terminal pro-BNP; OMNI-RES: OMNI Resistance Exercise Scale; RPE: rating of perceived exertion; RT: repetitions; RT-HITT: resistance and high-intensity interval training; SFRP1: secreted frizzled-related protein-1; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; TRAIL: TNF ligand; UK: United Kingdom; USA: United States of America; VO2max: maximal oxygen consumption; wk: week.

Partecipanti

I partecipanti di tali studi rientrano nei nostri criteri di inclusione iniziali. Per cui i soggetti saranno adulti con una diagnosi di scompenso cardiaco.

Il numero totale di partecipanti inclusi negli studi valutati in questa revisione è stato di 2476 soggetti, di cui 899 donne e 1577 uomini. In tre studi sono stati inclusi esclusivamente partecipanti di sesso maschile (Eleuteri et al. 2013, Taylor et al. 2022, Wang et al. 2015).

L'età media dei soggetti varia da un minimo di 22.0 ± 1.0 ad un massimo di 77.0 ± 4.4 .

Tipi di trattamento

Negli articoli da noi analizzati, sono stati impiegati diversi tipi di allenamento per studiare l'effetto dell'esercizio fisico sulle modifiche dei vari biomarcatori infiammatori nei pazienti con scompenso cardiaco. Le tipologie di esercizio utilizzate sono:

1. **Aerobic training:** è stato utilizzato in otto degli studi inclusi. Nello studio Ahmad et al. 2014, il gruppo intervento è sottoposto ad un protocollo di esercizio aerobico che consiste in camminate, tapis roulant o cicloergometro eseguite all'intensità di 60%HRR. Lo studio Byrkjeland et al. propone un protocollo di attività fisica ad alta (15 – 18 Borg Scale) e moderata (11 – 13) intensità. Nello studio Eleuteri et al. viene prescritta attività fisica aerobica al cicloergometro eseguita all'intensità di 60 revs/min. Nello studio Fernandes-Silva 2017 si richiede esercizio fisico al cicloergometro ad intensità alternate. Il protocollo dello studio Koppen et al. prevede allenamento a intervalli ad alta intensità su tapis roulant o bicicletta (10 minuti a intensità moderata, quattro intervalli di 4 minuti ad alta intensità, pause attive di 3 minuti a intensità moderata tra gli intervalli ad alta intensità, 3 minuti di defaticamento a intensità moderata), tre volte alla settimana. L'intensità indicata è $\geq 90\%$ della FCmax per gli intervalli ad alta intensità, e uguale a 60-70% della FCmax (intensità moderata). Lo studio LeMaitre et al. 2004 riporta un protocollo di esercizio fisico al cicloergometro, eseguito cinque volte alla settimana all'intensità di

70HRmax per sei settimane. Il protocollo dello studio Papathanasiou et al. 2022 prevede tre intervalli ad alta intensità (90% della FCmax) e due intervalli a intensità moderata (70% della FCmax). L'ultimo studio di questa sezione, Taylor et. al, prevede una particolare modalità di esercizio: allenamento a intervalli su cicloergometro che consiste in 2 minuti di fasi di lavoro e 2 minuti di recupero attivo. Si tratta di una singola sessione della durata di 20 minuti la cui intensità è di 90% HRR, recupero attivo 40% HRR.

2. Resistance Training: solamente in uno studio (Redwine et al.) è utilizzata questa forma di esercizio ed è confrontata con il Tai Chi. Il protocollo prevede l'utilizzo di bende elastiche in modo supervisionato due volte alla settimana e quotidianamente a casa. L'intensità richiesta equivale a 11 – 13 BS.
3. Combined Training: questa tipologia di esercizio fisico è stata utilizzata in cinque degli studi inclusi. Nel primo (Baldassari et al. 2018) è richiesta un'intensità del 50 – 70% VO₂peak per l'esercizio aerobico e 60 – 65%1-RM per l'esercizio di resistenza. Entrambe le tipologie di esercizio non sono meglio specificate. Nel secondo (Beavers et al. 2010) è richiesta un'intensità di 12 – 13 RPE nell'esercizio aerobico e 15 – 16 RPE per gli esercizi di resistenza, che consiste in esercizi di flessibilità, di forza e di equilibrio. Nello studio de Meirelles et al. 2013 il protocollo prevede esercizi su tapis roulant + esercizi di resistenza per i principali gruppi muscolari + esercizi di stretching. È richiesto che l'intensità sia al di sopra del 5 – 15% della soglia ventilatoria. Nello studio Prescott et al. 2009 il protocollo consiste in camminate per le prime otto settimane, seguite da esercizi di resistenza (come la pressa per le gambe o utilizzo di bende elastiche per gambe, braccia, glutei) per i successivi 12 mesi. L'intensità richiesta è del 70 – 80% VO₂peak (corrispondete a 4 – 5 sulla scala di Borg Modificata). Infine, lo studio Trippel et al. combina esercizio aerobico al cicloergometro all'intensità di 50 – 70% VO₂peak con esercizi di resistenza all'intensità di 60 – 65%1-RM.
4. IMT, ovvero esercizi di allenamento dei muscoli inspiratori. Due degli studi inclusi ne hanno valutato l'effetto, mediante utilizzo di un dispositivo per l'allenamento dei muscoli inspiratori a soglia.

L'intensità richiesta è del 25 – 30%MIP, mentre la frequenza è di due sessioni a settimana per dodici settimane in entrambi gli studi.

5. Yoga: è stato utilizzato come intervento in tre degli studi che abbiamo incluso. Il protocollo dello studio Krishna et al. prevede una respirazione profonda in un rapporto 1:1 di inspirazione ed espirazione, senza trattenere il respiro e pratica di meditazione e rilassamento sei volte alla settimana per dodici settimane. I due studi Pullen et al. prevedono lo stesso schema di protocollo ma con durate differenti: Pullen et al. 2008 prevede una fase di riscaldamento di 10 minuti + 40 minuti di posture yoga (Asana) + una fase di rilassamento di 20 minuti che include esercizi di respirazione e meditazione; Pullen et al. 2010 invece prevede una fase di riscaldamento di 5 minuti + 40 minuti di posture yoga (Asana) + fase di rilassamento di 15 minuti che include esercizi di respirazione e meditazione. Entrambi i protocollo durano otto settimane.
6. Tai Chi: è utilizzato come intervento in due studi tra quelli da noi inclusi. Nello studio Pullen et al. 2021 il protocollo di esercizio prevede un'intensità di 11-13 Borg scale e una frequenza di esercizio di due volte alla settimana in modo supervisionato e quotidianamente a casa in autonomia. La durata totale del protocollo è di 16 settimane. Nello studio Yeh et al. la modalità di esercizio consiste in esercizi tradizionali di riscaldamento seguiti da cinque movimenti semplificati di Tai Chi, eseguiti due volte alla settimana in maniera non supervisionata, per un totale di dodici settimane.

Per i gruppi di controllo si invitavano i partecipanti a mantenere uno stile di vita sano, non sedentario, mantenere gli ordinari livelli di attività della vita quotidiana.

La durata del periodo di somministrazione di protocolli di attività fisica varia dai 20 minuti ai 14 mesi. Il numero di sedute settimanali di allenamento varia da 2 a 5 sedute settimanali.

Outcomes

In questa revisione è stato considerato l'effetto dell'esercizio fisico sulle modifiche dei vari biomarcatori infiammatori. Sono di seguito riportati i loro valori:

1. CRP (mg/dl): è stata valutata in tredici studi, di cui uno ha riportato due valori di proteina C reattiva poiché ha due gruppi intervento. In due studi, è stata valutata la hs-CRP, è una versione più sensibile del test CRP standard.

Nello studio Ahmad et al. 2014, i valori dell'analisi intragruppo sia del gruppo intervento sia del gruppo controllo non risultano statisticamente significative (**IG** group: Pre: 3.2 (IQR 1.4-7.5); Post: 3.1 (IQR 1.4-7.4); $p=0.8$ – **CG** group: Pre: 3.4 (IQR 1.6-7.9); Post: 3.6 (IQR 1.6-7.8); $p=NR$). Anche l'analisi between groups non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa: IG mean change: -0.1 vs CG mean change: 0.2 ; $p=0.34$.

Nello studio Beavers et al. 2010, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative né nel gruppo intervento, né in quello di controllo. Il p-value between group non è riportato (**IG**: Baseline: 5.63 ± 11.4 ; at 6 months: 3.57 ± 4.15 ; Post: 4.23 ± 5.54 ; $p=NS$ – **CG**: Baseline: 4.38 ± 5.29 ; at 6 months: 4.85 ± 8.96 ; Post: 4.08 ± 4.89)

Nello studio Byrkjeland et al. 2011 le differenze intragruppo nel gruppo intervento e controllo non sono significative. I valori del gruppo intervento sono: Pre: 4.52(IQR 2.38, 7.97); At 4 months: 4.51 (IQR 2.56, 8.29); Post: 4.44 (IQR 2.46, 7.89); $p=0.541$ (baseline), $p=0.715$ (4 months), $p=0.566$ (post). Anche l'analisi between groups non è risultata statisticamente significativa: Baseline: $p=0.541$, At 4 months: $p=0.715$; $p=0.566$ (post).

Nello studio De Meirelles et al. 2013 si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nel gruppo intervento: Baseline: 0.41 ± 0.03 ; Post: 0.24 ± 0.05 ; $p<0.05$. L'analisi intragruppo nel gruppo controllo invece non ha evidenziato differenze statisticamente significative.

L'analisi between groups è statisticamente significativa ($p<0.05$). Il gruppo intervento ha eseguito esercizi di tipo aerobico che consiste in tre

intervalli ad alta intensità e due intervalli ad intensità moderata, due volte alla settimana per quattro mesi.

Nello studio Eleuteri et. Al 2013, si sono rilevate differenze non significative sia nel gruppo intervento (Pre: 2.1 (IQR 0.3, 6.9); Post: 2.0 (IQR 0.4, 10); $p=1.00$), sia nel gruppo controllo (Pre: 1.2 (IQR 0.8, 8.9); Post: 1.6 (IQR 0.6, 27.9); $p=0.68$). la significatività dell'analisi between groups non è riportata.

Nello studio Le Maitre et al. 2004, si sono rilevate differenze non significative sia nel gruppo intervento (Baseline: 3.67 ± 2.60 ; Post: 3.27 ± 3.64 ; $p = 0.19$), sia nel gruppo controllo. La significatività dell'analisi between groups non è riportata.

Nello studio Papathanasiou et al. 2022, sono state riportate differenze significative sia nel gruppo intervento (Pre: 4.66 ± 1.3 ; Post: 4.23 ± 1.05 ; % change: -9.27 ± 3.85 (95% CI, $-13.12 \div -5.42$); $p= 0.05$) sia nel gruppo di controllo (Pre: 4.2 ± 1.02 ; Post: 3.83 ± 0.93 ; % change: -8.85 ± 3.53 (95% CI, $-12.38 \div -5.32$); $p= 0.05$). Anche l'analisi between groups ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p= 0.029$). Il gruppo intervento è stato sottoposto ad un protocollo di attività fisica ad alta intensità per 4 volte alla settimana per dodici settimane.

Nello studio Prescott et al. 2009, non sono riportati i valori del p-value dell'analisi intragruppo. Nel gruppo intervento i valori di hsCRP sono: Pre: 6.5 ± 2.5 ; Post: 2.7 ± 0.7 ; Mean change: $- 3.7 \pm 2.5$. L'analisi between groups ha evidenziato una differenza statisticamente significativa con $p=0,05$. Il tipo di attività fisica del gruppo intervento di questo studio è un esercizio fisico combinato che consiste in camminate associate ad esercizi eseguiti contro resistenza (pressa per le gambe, bende elastiche per quadricipiti, glutei, braccia e per la regione dei muscoli ischiocrurali). Gli esercizi sono stati eseguiti in modo supervisionato per le prime 8 settimane, e proseguiti a casa per i successivi 12 mesi.

Nello studio Pullen et al. 2008, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nell'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 2.18 ± 0.34 ; Post: 1.75 ± 0.39 ; $p=0.002$); l'analisi intragruppo del gruppo controllo non è significativa. L'analisi between group ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p=0,002$). La tipologia di attività del gruppo intervento consiste in sessioni di Yoga da

un'ora inizialmente due volte alla settimana, poi tre volte alla settimana per un totale di otto settimane.

Nello studio Pullen et al. 2010, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nell'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 2.4 ± 0.58 ; Post: 1.9 ± 0.39 ; Mean Change: 0.5 ± 0.49 ; $p < 0.001$); l'analisi intragruppo del gruppo controllo non è significativa. L'analisi between group ha evidenziato una differenza statisticamente significativa (IG mean change: 0.5 ± 0.49 vs CG mean change: 0.12 ± 0.17 ; $p < 0.001$).

Nello studio Redwine et al. 2021 le differenze rilevate nei due gruppi intervento e nel gruppo controllo non sono significative (**IG1**: Pre: 3.7 ± 4.8 ; Post: 4.5 ± 4.4 ; $p = \text{NS}$; **IG2**: Pre: 1.6 ± 1.1 ; Post: 1.4 ± 1.5 ; $p = \text{NS}$).

L'analisi between groups non è riportata.

Nello studio Taylor et al. 2022 non si sono rilevate differenze nelle analisi intragruppo. L'analisi between groups non è riportata.

Nello studio Yeh et al. 2016, le analisi intragruppo sono risultate non significative (**IG**: Pre: 3.2 (IQR 0.9, 6.2); Correlates of Change: β 0.002 (SE, 0.01); $p = 0.89$). L'analisi between groups non è riportata.

2. L-Arg ($\mu\text{mol/L}$): è stata valutata esclusivamente in uno studio (Baldassari et al. 2018) che non ha riportato differenze statisticamente significative. Analisi intragruppo **IG**: pre: 70.03 ± 18.75 ; post 73.1 ± 20.7 ; $p = \text{NR}$; analisi intragruppo **CG**: pre: 74.97 ± 15.31 ; post 81.3 ± 21.4 ; $p = \text{NR}$.
3. ADMA ($\mu\text{mol/L}$): è stata valutata esclusivamente in uno studio (Baldassari et al. 2018) che non ha riportato il p-value delle analisi intragruppo; mentre quello dell'analisi between groups non è statisticamente significativo ($p = \text{NS}$). Analisi intragruppo **IG**: pre: 0.60 ± 0.15 ; post 0.63 ± 0.14 ; $p = \text{NR}$; analisi intragruppo **CG**: pre: 0.59 ± 0.12 ; post 0.60 ± 0.14 ; $p = \text{NR}$.
4. SDMA ($\mu\text{mol/L}$): è stata valutata esclusivamente in uno studio (Baldassari et al. 2018) che non ha riportato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = \text{NS}$). Analisi intragruppo **IG**: pre: 0.50 ± 0.10 ; post 0.54 ± 0.14 ; $p = \text{NR}$; analisi intragruppo **CG**: pre: 0.49 ± 0.11 ; post 0.53 ± 0.11 ; $p = \text{NR}$.
5. L-hArg ($\mu\text{mol/L}$): è stata valutata esclusivamente in uno studio (Baldassari et al. 2018) che non ha riportato differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($p = \text{NS}$). Analisi intragruppo **IG**: pre: $1.64 \pm$

0.62; post 1.65 ± 0.62 ; $p=NR$. Analisi intragruppo **CG**: pre: 1.72 ± 0.49 ; post 1.87 ± 0.59 ; $p=NR$.

6. IL-6 (pg/mL): è stata valutata in tredici studi, i cui risultati sono di seguito riportati.

Nello studio Beavers et al. 2010 è riportata un'analisi intragruppo del gruppo intervento statisticamente significativa (Baseline: 3.38 ± 4.04 ; at 6 months: 3.26 ± 3.59 ; Post: 2.98 ± 1.91 ; $p<0.05$). L'intervento consiste in esercizio fisico combinato tre volte alla settimana per le prime otto settimane, poi due volte alla settimana per sedici settimane, poi una o due volte alla settimana per 27 settimane. I risultati dell'analisi intragruppo del gruppo controllo non sono significativi. List square at 6 months: 0.80 ($-0.08, 1.68$); il p-value non è riportato.

Nello studio Birkjeland et al. 2011 non si evidenziano differenze statisticamente significative né nelle analisi intragruppo (**IG**: Pre: 3.44 (IQR 2.34, 5.36); At 4 months: 4.16 (IQR 2.12, 7.19); Post: 3.26 (IQR 2.15, 5.70); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)), né nell'analisi between groups ($p=0.179$ (baseline), $p=0.625$ (at 4 months), $p=0.913$ (post)).

Nello studio De Meirelles et al. 2013 tutte le analisi intragruppo e between groups non risultano statisticamente significative (**IG** = Baseline: 4.5 ± 2.8 ; Post: 4.0 ± 1.4 ; $p=NS$).

Nello studio Eleuteri et al. 2013 l'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo di **IG** (Pre: 2.3 (IQR 0.3, 9.2); Post: 1.9 (IQR 0.5, 11.3); $p=0.62$) e **CG** non sono statisticamente significative.

Nello studio Fernandes-Silva et al. 2017 l'analisi between groups non riporta differenze statisticamente significative ($p=0,18$). Il valore di mean change nel gruppo intervento è: -0.1 (IQR $-0.6, 0.6$); $p=NR$.

Nello studio LeMaitre et al. 2004 non si osservano differenze statisticamente significative nell'analisi between groups, né nell'analisi intragruppo (**IG** = Baseline: 12.0 ± 18.6 ; Post: 11.7 ± 21.3 ; $p=0.54$).

Nello studio Prescott et al. 2009 non si osservano differenze statisticamente significative nell'analisi between groups ($p=0,22$), mentre il valore del p-value dell'analisi intragruppo non è riportato (**IG** = Pre: 20.5 ± 5.4 ; Post: 17.3 ± 4.0 ; Mean change: -3.2 ± 2.0 ; $p=NR$).

Nello studio Pullen et al. 2008 si evidenzia una differenza statisticamente significativa nei valori di IL6 tra i due gruppi ($p = 0,001$). Nel gruppo intervento si sono rilevati i seguenti valori: Pre: 17.5 ± 5.9 ; Post: 13.6 ± 4.5 ; $p < 0.001$.

Nello studio Pullen et al. 2010, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo intervento e il gruppo di controllo (IG mean change: 3.57 ± 1.97 vs CG mean change: -0.59 ± 1.52 ; $p < 0.001$). Anche intragruppo del gruppo intervento è risultata significativa (IG = Pre: 19.6 ± 2.5 ; Post: 15.9 ± 2.1 ; Mean Change: 3.57 ± 1.97 ; $p < 0.001$).

Nello studio Redwine et al. 2021 ci sono due gruppi intervento e un gruppo di controllo. Il p-value between groups non è rilevato, mentre la differenza intragruppo di tutti i gruppi è risultata non significativa (IG1 = Pre: 1.5 ± 0.8 ; Post: 2.0 ± 1.4 ; $p = \text{NS}$; IG2 = Pre: 1.9 ± 0.9 ; Post: 1.8 ± 1.6 ; $p = \text{NS}$; CG = Pre: 1.3 ± 0.7 ; Post: 1.3 ± 0.7 ; $p = \text{NS}$)

Nello studio Taylor et al. 2022 non è riportato il p-value dell'analisi between groups. La differenza intragruppo del controllo è risultata statisticamente significativa ($p < 0,05$) mentre quella del gruppo intervento non è statisticamente significativa. Questo studio confronta un intervento di attività aerobica ad alta intensità (IG) con un'attività al cicloergometro allo steady state (CG).

Nello studio Trippel et al. 2017 la differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa ($p = 0,41$). L'analisi intragruppo del gruppo intervento è la seguente: Pre: 1.56 (IQR 1.26-2.63); Post: 1.45 (IQR 0.91-2.84); quella del gruppo di controllo invece: Pre: 1.61 (IQR 0.96-2.15); Post: 1.42 (IQR 1.23-2.02).

Nello studio Wang et al. 2015 si evidenziano differenze statisticamente significative solo nelle analisi intragruppo (IG = Rest = pre: 2.5 ± 0.7 , post: 2.1 ± 0.7 ; HE = pre: $5.8 \pm 1.9^*$, post: 2.4 ± 0.6 ; R vs. HE, pre: $p < 0.05$; CG = Rest = pre: 2.7 ± 0.8 , post: 2.2 ± 0.5 HE = pre: 5.2 ± 1.2 , post: 3.4 ± 0.9 R vs. HE, pre: $p < 0.05$). L'analisi between groups non è statisticamente significativa.

7. IL6sR (pg/mL): è stata valutata esclusivamente in uno studio (Beavers et al. 2010) che non ha riportato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo; il p-value dell'analisi between groups non è riportato (585 ($-1531, 2701$); $p = \text{NR}$; At 12 months: -138 ($-2066, 1789$); $p = \text{NR}$).

8. IL-1sRII (pg/mL): è stato valutato esclusivamente in uno studio (Beavers et al. 2010) che non ha evidenziato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo; il p-value dell'analisi between groups non è riportato (At 6 months: -605 (-1049, -160); p=NR; At 12 months: -361 (-854, 132); p=NR).
9. sTNFR1 (pg/mL): è stata valutata in uno studio che ha riportato differenze statisticamente significative esclusivamente nell'analisi intragruppo **IG** (Baseline: 2990 ± 1045; at 6 months: 3032 ± 1234; Post: 2950 ± 995; p=NS). L'analisi between groups non è statisticamente significativa (At 6 months: 106 (21, 191); p=NR; At 12 months: 103 (-20, 225); p=NR).
10. sTNFR2 (pg/mL): è stato valutato esclusivamente in uno studio (Beavers et al. 2010) che non ha riportato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo (**IG** = Baseline: 2990 ± 1045; at 6 months: 3032 ± 1234; Post: 2950 ± 995; p=NS; **CG** = Baseline: 3029 ± 1208; at 6 months: 2979 ± 1044; Post: 3098 ± 1217; p=NS); il p-value dell'analisi between groups non è riportato (At 6 months: -5 (-161, 152); p=NR; At 12 months: 141 (2, 280); p=NR).
11. IL-8 (pg/mL): è stata valutata in due studi. Nello studio Beavers et al. 2010 la significatività dell'analisi between groups non è riportata (At 6 months: 0.32 (-0.61, 1.26); p=NR; At 12 months: 0.8 (0.06, 1.55); p=NR). L'analisi intragruppo **IG** evidenzia una differenza statisticamente significativa (Baseline: 7.50 ± 4.73; at 6 months: 7.96 ± 7.80; Post: 7.77 ± 4.67; p<0.05), mentre quella del gruppo di controllo non è statisticamente significativa: (Baseline: 7.73 ± 10.37; at 6 months: 8.33 ± 13.44; Post: 8.81 ± 12.15; p=NS). L'intervento consiste in esercizio fisico combinato tre volte alla settimana per le prime otto settimane, poi due volte alla settimana per sedici settimane, poi una o due volte alla settimana per 27 settimane.
Lo studio Taylor et al. 2022 non riporta la significatività between groups (p=NR). Si riporta esclusivamente il p-value delle analisi intragruppo **IG** e **CG** confrontando il valore baseline con la concentrazione del biomarker in quattro momenti differenti: immediatamente dopo esercizio fisico, 6 ore dopo l'esercizio, 24 ore l'esercizio e 48 ore dopo l'esercizio: nessun p-value è statisticamente significativo.

12. IL-15 (pg/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Beavers. Et al. 2010 in cui non riportate differenze statisticamente rilevanti né tra le misurazioni effettuate prima e dopo l'intervento (Baseline: 1.77 ± 0.56 ; at 6 months: 1.72 ± 0.40 ; Post: 1.72 ± 0.42 ; p=NS), né nel gruppo di controllo (Baseline: 1.76 ± 0.42 ; at 6 months: 1.74 ± 0.45 ; Post: 1.80 ± 0.54 ; p=NS). La significatività dell'analisi between groups non è riportata (At 6 months: 0.05 (-0.02, 0.11); p=NR; At 12 months: 0.08 (0, 0.16); p=NR).
13. IL-1ra (pg/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Beavers et al. 2010 che non ha riportato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo (IG = Baseline: 366 ± 287 ; at 6 months: 334 ± 204 ; Post: 359 ± 249 ; p=NS; CG = Baseline: 349 ± 295 ; at 6 months: 389 ± 425 ; Post: 350 ± 373 ; p=NS); il p-value dell'analisi between groups non è riportato (At 6 months: 66 (7, 126); p=NR; At 12 months: 7 (-46, 60); p=NR).
14. IL-2sRa (pg/mL): è stato valutato esclusivamente nello studio Beavers et al. 2010 che non ha riportato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo (IG = Baseline: 1060 ± 456 ; at 6 months: 1105 ± 509 ; Post: 1076 ± 501 ; p=NS; CG = Baseline: 1088 ± 621 ; at 6 months: 1084 ± 511 ; Post: 1110 ± 601 ; p=NS); il p-value dell'analisi between groups non è riportato (At 6 months: 23 (-35, 81); p=NR; At 12 months: 48 (-19, 114); p=NR).
15. TNF- α (pg/mL): è stato valutato in dieci studi. Lo studio Beavers et al. 2010 non ha riportato differenze statisticamente significative nelle analisi intragruppo (IG = Baseline: 1.77 ± 0.56 ; at 6 months: 1.72 ± 0.40 ; Post: 1.72 ± 0.42 ; p=NS; CG = Baseline: 2.58 ± 3.35 ; at 6 months: 2.62 ± 4.46 ; Post: 2.68 ± 4.26 ; p=NS); il p-value dell'analisi between groups non è riportato (At 6 months: 0.23 (-0.45, 0.90); p=NR; At 12 months: 0.31 (-0.26, 0.89); p=NR).
- Lo studio Byrkjeland et al 2011 riporta una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo (p= 0.900 (baseline), p= 0.301 (4 months), p=0.589 (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (IG =Pre: 2.38 (IQR 1.82, 2.96); At 4 months: 2.24 (IQR 1.78, 2.94); Post: 2.40 (IQR 1.89, 3.37); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post); CG = Pre: 2.35

(IQR 1.77, 3.19); At 4 months: 2.59 (IQR 1.85, 3.39); Post: 2.46 (IQR 1.88, 3.46); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post)).

Lo studio De Meirelles et al. 2013 evidenzia differenze statisticamente significative sia tra i gruppi ($p < 0.05$), sia tra le misurazioni effettuate prima e dopo l'intervento (Baseline: 3.9 ± 2.7 ; Post: 1.72 ± 1.3 ; $p < 0.05$).

L'analisi intragruppo del gruppo di controllo, invece, non è statisticamente significativa (Baseline: 4.1 ± 2.8 ; Post: 4.0 ± 2.5 ; p=NS)

Lo studio Fernandes-Silva et al. 2017 non riporta il p-value delle analisi intragruppo (IG = Mean change: 0.0 (IQR -0.6, 0.5); p=NR; CG = Mean change: 0.2 (IQR -0.3, 0.5); p=NR). L'analisi between groups non è statisticamente significativa (IG mean change: 0.0 (IQR -0.6, 0.5) vs CG mean change: 0.2 (IQR -0.3, 0.5); $p = 0.50$)

Lo studio LeMaitre et al. 2004 non riporta il p-value dell'analisi between groups. L'analisi intragruppo non è statisticamente significativa né nel gruppo intervento (Baseline: 7.95 ± 3.33 ; Post: 6.90 ± 1.84 ; $p = 0.17$), né nel gruppo di controllo (Baseline: 8.94 ± 3.84 ; Post: 8.63 ± 3.40 ; $p = 0.50$).

Lo studio Papathanasiou et al. 2022 evidenzia una differenza statisticamente significativa tra il gruppo intervento e il gruppo di controllo ($p=0,036$). Anche le analisi intragruppo risultano statisticamente significative (IG = Pre: 2.69 ± 0.7 ; Post: 2.45 ± 0.53 ; % change: -8.93 ± 3.51 (95% CI, $-12.24 \div -5.13$); $p = 0.05$; CG = Pre: 2.46 ± 0.57 ; Post: 2.26 ± 0.46 ; % change: -7.87 ± 3.21 (95% CI, $-11.08 \div -4.66$); $p = 0.05$)

Nello studio Prescott et al. 2009 non si osservano differenze statisticamente significative nell'analisi between groups ($p=0,13$), mentre il valore del p-value dell'analisi intragruppo non è riportato (IG = Pre: 7.5 ± 1.5 ; Post: 8.5 ± 1.7 ; Mean change: 1.1 ± 0.7 ; p=NR; CG = Pre: 9.2 ± 1.9 ; Post: 9.0 ± 2.0 ; Mean change: -0.1 ± 0.4).

Lo studio Redwine et al. 2021 non riporta il p-value tra i gruppi intervento e quello di controllo. Non si osservano differenze statisticamente significative né nel primo gruppo intervento (Tai Chi = Pre: 3.3 ± 1.2 ; Post: 3.0 ± 1.2 ; p=NS), né nel secondo gruppo intervento (RT = Pre: 3.8 ± 1.1 ; Post: 3.8 ± 1.8 ; p=NS), né nel gruppo di controllo (CG = Pre: 7.0 ± 0.5 ; Post: 2.7 ± 1.3 ; p=NS)

Lo studio Taylor et al. 2022 non riporta la significatività between groups ($p=NR$). Si riporta esclusivamente il p-value delle analisi intragruppo IG e CG confrontando il valore baseline con la concentrazione del biomarker in quattro momenti differenti: immediatamente dopo esercizio fisico, 6 ore dopo l'esercizio, 24 ore l'esercizio e 48 ore dopo l'esercizio: nessun p-value di questi è statisticamente significativo.

Lo studio Trippel et al. 2107 riporta una differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,09$). Non è riportata la significatività delle analisi intragruppo (IG = Pre: 1.54 (IQR 1.07-2.55); Post: 1.95 (IQR 1.37-2.57); CG = Pre: 1.93 (IQR 1.40-2.33); Post: 2.30 (IQR 1.69-3.59)).

Infine, lo studio Yeh et al. 2016 riporta esclusivamente le analisi intragruppo includendo i correlati del cambiamento nel gruppo intervento (IG = Pre: 1.6 (IQR 1.2, 1.9); Correlates of Change: β 0.005 (SE, 0.004); $p = 0.30$; CG = Pre: 1.6 (IQR 1.0, 2.2).

16. MCP-1 (pg/mL): è stato valutato esclusivamente nello studio Byrkjeland et al 2011, che riporta una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo ($p = 0.504$ (baseline), $p=0.117$ (4 months), $p=0.693$ (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (IG = Pre: 323 (IQR 283, 384); At 4 months: 331 (IQR 296, 398); Post: 294 (IQR 255, 370); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post); CG = Pre: 342 (IQR 294, 410); At 4 months: 329 (IQR 290, 389); Post: 332 (IQR 282, 359); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)).
17. IL-18 (pg/L): è stata valutata esclusivamente nello studio Byrkjeland et al 2011, che riporta una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo ($p = 0.731$ (baseline), $p=0.610$ (at 4 months), $p = 0.437$ (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (IG = Pre: 297 (IQR 220, 441); At 4 months: 310 (IQR 222, 392); Post: 317 (IQR 237, 426); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post); CG = Pre: 349 (IQR 231, 466); At 4 months: 289 (IQR 230, 497); Post: 357 (IQR 248, 501); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)).
18. E-selectin (mg/L): è stata valutata esclusivamente nello studio Byrkjeland et al 2011, che riporta una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo ($p = 0.806$ (baseline), $p=0.749$ (at 4

months), $p=0.800$ (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (**IG** = Pre: 34.8 (IQR 26.8, 41.4); At 4 months: 36.9* (IQR 28.8, 55.3); Post: 34.2 (IQR 24.2, 48.4); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post); **CG** = Pre: 35.6 (IQR 24.1, 47.6); At 4 months: 37.1 (IQR 29.8, 49.9); Post: 41.1 (IQR 26.4, 52.2); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)).

19. ICAM-1 (mg/L): è stata valutata in due studi. Nello studio Byrkjeland et al 2011, è riportata una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo ($p=0.279$ (baseline), $p=0.099$ (at 4 months), $p=0.652$ (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (**IG** = Pre: 1240 (IQR 1042, 1610); At 4 months: 1374 (IQR 1030, 1665); Post: 1296 (IQR 1011, 1800); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post); **CG** = Pre: 1573 (IQR 1199, 1827); At 4 months: 1616 (IQR 1212, 1913); Post: 1353 (IQR 765, 1822); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)).

Nello studio Papatthanasious et al. 2022, sono state riportate differenze significative sia nel gruppo intervento (Pre: 301 ± 108 ; Post: 266.3 ± 82 ; % change: -11.52 ± 4.84 (95% CI, $-16.36\div -6.68$); $p=0.05$) sia nel gruppo di controllo (Pre: 344 ± 120 ; Post: 300.1 ± 89.6 ; % change: -12.76 ± 4.68 (95% CI, $-17.44\div -8.08$); $p=0.05$). Anche l'analisi between groups ha evidenziato una differenza statisticamente significativa ($p=0.034$). Il gruppo intervento è stato sottoposto ad un protocollo di attività fisica ad alta intensità per 4 volte alla settimana per dodici settimane.

20. VCAM-1 (mg/L): è stata valutata in due studi. Nello studio Byrkjeland et al 2011, è riportata una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo ($p=0.022$ (baseline), $p=0.972$ (at 4 months), $p=0.361$ (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (**IG** = Pre: 1240 (IQR 1042, 1610); At 4 months: 1374 (IQR 1030, 1665); Post: 1296 (IQR 1011, 1800); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post); **CG** = Pre: 1573 (IQR 1199, 1827); At 4 months: 1616 (IQR 1212, 1913); Post: 1353 (IQR 765, 1822); $p=NS$ (baseline), $p=NS$ (4 months), $p=NS$ (post)).

Nello studio Papatthanasious et al. 2022, sono state riportate differenze significative sia nel gruppo intervento (Pre: 1348 ± 301.6 ; Post: 1246.5 ± 250.8 ; % change: -7.53 ± 3.13 (95% CI, $-10.66\div -4.40$); $p=0.05$) sia

nel gruppo di controllo (Pre: 1247±234; Post: 1161 ±195; % change: -6.88±2.62 (95% CI, -9.50÷-4.26); p= 0.05). Anche l'analisi between groups ha evidenziato una differenza statisticamente significativa (p=0.040).

21. TGF-β (pg/L): è stato valutato esclusivamente nello studio Byrkjeland et al 2011, che riporta una differenza non statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo (p= 0.525 (baseline), p=0.948 (at 4 months), p= 0.404 (post)). Anche le analisi intragruppo non risultano statisticamente significative (**IG** = Pre: 1451 (IQR 1025, 1974); At 4 months: 1285 (IQR 955, 1768); Post: 1231 (IQR 934, 1352); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post); **CG** = Pre: 1293 (IQR 912, 1907); At 4 months: 1232 (IQR 874, 1671); Post: 1353 (IQR 765, 1822); p=NS (baseline), p=NS (4 months), p=NS (post)).
22. Fibrinogen (mg/dl): è stato valutato esclusivamente nello studio De Meirelles et al. 2013, in cui si evidenzia differenze statisticamente significative sia tra i gruppi (p<0.05), sia tra le misurazioni effettuate prima e dopo l'intervento (Baseline: 378.5 ± 44.3; Post: 333.5 ± 39.9; p<0.05). L'analisi intragruppo del gruppo di controllo invece non è statisticamente significativa (Baseline: 380.1 ± 37.5; Post: 386.5 ± 35.0; p=NS).
23. Angiogenin (ng/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 392.9 (IQR 244, 674); Post: 371.7 (IQR 174, 937); p= 0.72), né nel gruppo controllo (Pre: 383.9 (IQR 258, 543); Post: 366.8 (IQR 246, 497); p= 0.37).
24. VEGF (pg/ml): è stato valutato esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 338.9 (IQR 88, 839); Post: 300.7 (IQR 88, 1133); p= 0.29), né nel gruppo controllo (Pre: (E., A. et al. 2013)220.9 (IQR 83, 646); Post: 278.9 (IQR 124, 664); p 0.17).
25. Angiopoietin 1 (ng/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 20.6 (IQR 8, 29); Post: 15.5 (IQR 3, 31); p=0.33), né nel gruppo controllo (Pre: 18.9 (IQR 3, 49); Post: 26.5 (IQR 9, 54); p=0.24).

26. Angiopoietin 2 (pg/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 2.7 (IQR 1, 5); Post: 3.2 (IQR 1, 9); $p=0.007$), né nel gruppo controllo (Pre: 2.6 (IQR 1, 7); Post: 2.7 (IQR 2, 8); $p=0.39$).
27. CD45dimCD34 + KDR + (% mononuclear cells) (pg/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 0.013 (IQR 0.005, 0.032); Post: 0.028 (IQR 0.009, 0.048); $p=0.025$), né nel gruppo controllo (Pre: 0.012 (IQR 0.005, 0.052); Post: 0.019 (IQR 0.003, 0.037); $p=0.44$).
28. SDF-1 α (pg/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Eleuteri et al. 2013. L'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 2868 (IQR 1628, 3705); Post: 2742 (IQR 1817, 3894); $p=0.59$), né nel gruppo controllo (Pre: 2549 (IQR 1756, 3654); Post: 2759 (IQR 2241, 3931); $p=0.051$).
29. Galactin-3 (ng/mL): è stata valutata esclusivamente nello studio Koppen et al. 2021. L'analisi between groups non è statisticamente significativa (IG mean change: 0.0 (IQR -0.6, 0.5) vs CG mean change: 0.2 (IQR -0.3, 0.5); $p=0.50$). La significatività dell'analisi intragruppo non è riportata (IG = Mean change: -0.5 (2.0); $p=NR$; CG = Mean change: -0.8 (2.1); $p=NR$).
30. Hs-cTnT (ng/L): è stata valutata esclusivamente nello studio Fernandes-Silva et al. 2017. L'analisi between groups non è statisticamente significativa né dopo 12 settimane, né dopo un anno (Post: $p=NS$; At 1 year: $p=NS$). Le analisi intragruppo invece rilevano delle differenze statisticamente significative (**HIIT** = Pre: 17 (95%CI, 15–20); Post: 16 (95%CI, 13–19); at 1 year: 15 (95%CI, 12–20); $p<0.05$ (post), $p<0.05$ (1 year); **MCT** = Pre: 15 (95%CI, 14 – 18); Post: 15 (95%CI, 13 – 17); at 1 year: 14 (95%CI, 12 – 17); $p<0.05$ (post), $p<0.05$ (1 year); **CG** = Pre: 14 (95%CI, 12 – 18); Post: 12 (95%CI, 10 – 15); at 1 year: 12 (95%CI, 12 – 16); $p<0.05$ (post), $p<0.05$ (1 year)).
31. sTNFr1 (pg/dl): Lo studio LeMaitre et al. 2004 non riporta il p-value dell'analisi between groups. L'analisi intragruppo non è statisticamente significativa né nel gruppo intervento (Baseline: 1515 ± 648 ; Post: $1355 \pm$

534.16; $p = 0.16$), né nel gruppo di controllo (Baseline: 1842 ± 853 ; Post: 1831 ± 782 ; $p = 0.44$).

32. sTNFr2 (pg/dl): Lo studio LeMaitre et al. 2004 non riporta il p-value dell'analisi between groups. L'analisi intragruppo è statisticamente significativa solo nel gruppo intervento (Baseline: 2900 ± 1069 ; Post: 2625 ± 821.013 ; $p = 0.013$).
33. NT-proBNP (pg/ml): è stato valutato in sette studi. Nello studio Ahmad et al. la differenza tra il gruppo intervento e quello di controllo non risulta statisticamente significativa (IG mean change: -68.6 vs CG mean change: -74.7 ; $p = 0.59$), cos' come l'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 762.3 (IQR 310.5-1809); Post: 693.7 (IQR 276.1-1725); $p = 0.1$). La significatività del gruppo controllo non è riportata (Pre: 853.2 (IQR 374.6-1829); Post: 778.5 (IQR 296.7-1825); $p = \text{NR}$).

Nello studio Baldassari et al. 2018 non è riportato il p-value delle analisi intragruppo, mentre quello dell'analisi between groups non è statisticamente significativo ($p = \text{NS}$). Analisi intragruppo **IG**: pre: 153.2 ± 159.3 ; post: 170.6 ± 177.6 ; $p = \text{NR}$; analisi intragruppo **CG**: pre: 168.5 ± 110.2 ; post: 184.5 ± 113.6 ; $p = \text{NR}$.

Nello studio Eleuteri et al. 2013, l'analisi between groups non è riportata. L'analisi intragruppo non è significativa né nel gruppo intervento (Pre: 853 (IQR 87, 3772); Post: 1024.5 (IQR 85, 3686); $p = 0.57$), né nel gruppo controllo (Pre: 545.6 (IQR 62, 3312); Post: 609.1 (IQR 138, 1910); $p = 0.88$).

Nello studio Krishna et al. 2021 si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo (IG mean change: 63.75% vs. CG mean change: 10.77% ; $p < 0.01$). Anche le analisi intragruppo risultano significative (**IG** = Pre: 3965.48 ± 1365.08 ; Post: 1395 ± 997.08 ; Mean change: 63.75% ; $p < 0.01$; **CG** = Pre: 5495.47 ± 1382.50 ; Post: 4722.62 ± 1924.70 ; Mean change: 10.77% ; $p < 0.05$).

Nello studio Palau et al. 2013 l'analisi tra il gruppo intervento e quello controllo non è risultata significativa ($p = 0.101$). Anche le analisi intragruppo non sono significative (**IG** = Pre: 983 (IQR 325–1932); Post: 674 (IQR 127–1878); $p = 0.505$; **CG** = Pre: 1314 (IQR 255–1868); Post: 1525 (IQR 204–2799); $p = 0.070$).

Lo studio Palau et al. 2019 è costituito da tre gruppi intervento (IMT, FES e IMT + FES) e un gruppo controllo (CG). Le differenze tra i gruppi intervento e il controllo non sono significative né dopo 12 settimane (durata protocollo), né dopo 24 settimane (durata studio). L'analisi intragruppo risulta significativa solo nel gruppo IMT = Pre: 1316 (IQR 282-3546); At 12 weeks: 910 (IQR 183-2301); Post: 909 (IQR 199-1941); $p=0.068$ (t1); $p=0.034$. Le altre analisi intragruppo non sono significative (FES = Pre: 567 (IQR 302-1583); At 12 weeks: 667 (IQR 247-1310); Post: 672 (IQR 210-1918); $p=0.750$ (t1); $p=0.978$; IMT + FES = Pre: 767 (IQR 369-1974); At 12 months: 615 (IQR 344-1242); Post: 1007 (IQR 306-2106); $p=0.845$; $p=0.809$ (t2)).

Nello studio Prescott et al. 2009 non si osservano differenze statisticamente significative nell'analisi between groups ($p=0.15$), mentre il valore del p-value dell'analisi intragruppo non è riportato (IG = Pre: 121.1 ± 25.3 ; Post: 118.4 ± 20.5 ; Mean change: -2.6 ± 17.8 ; $p=NR$; CG = Pre: 122.6 ± 24.6 ; Post: 155.5 ± 27.6 ; Mean change: 32.9 ± 16.6 ; $p=NR$).

Nello studio Yeh et al. 2016 non è riportata l'analisi between groups, né il p-value del gruppo controllo (Pre: 106 (IQR 43, 493)). L'analisi intragruppo del gruppo intervento riporta i correlati di cambiamento (Pre: 102 (IQR 47, 212); Correlates of Change β 0.0005 (SE, 0.0003); $p=0.10$).

34. CA125 (U/ml): è stato valutato in due studi. Nello studio Palau et al. 2013 la differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa ($p=0.347$), così come la significatività delle analisi intragruppo (IG = Pre: 13 (IQR 8–29); Post: 12 (IQR 7–22.5); $p=0.088$; CG = Pre: 16 (IQR 11–36); Post: 21.5 (IQR 14–36.5); $p=0.060$).

Nello studio Palau et al. 2019 le analisi between groups (At 12 months: $p=NS$ for all groups; Post: $p=NS$ for all groups) e intragruppo sono tutte quante non significative (IMT = Pre: 15.0 (IQR 9.0-49.0); At 12 weeks: 13.0 (IQR 8.0-19.0); Post: 15.0 (IQR 9.0-19.0); $p=0.993$ (t1); $p=0.994$ (t2); FES = Pre: 15.0 (IQR 8.0-19.0); At 12 months: 14.0 (IQR 10-16); Post: 14.0 (IQR 10-17); $p=0.926$ (t1); $p=0.987$ (t2); IMT + FES = Pre: 17.5 (IQR 9.5-22.5); At 12 months: 17.0 (IQR 10.0-21.0); Post: 21.0 (IQR 15.0-27.0); $p=0.960$ (t1); $p=0.109$ (t2)).

35. EC-SOD (U/mL): è stato valutato in due studi. Nello studio Pullen et al. 2008 è riportata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo

intervento e quello di controllo ($p=0.001$). Anche l'analisi intragruppo IG è significativa (Pre: 540 ± 37 ; Post: 640 ± 67 ; $p=0.002$). Non risulta significativo il p-value intragruppo del controllo.

Nello studio Pullent et. Al 2010 si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra il gruppo intervento e quello di controllo (IG mean change: 1.01 ± 73.75 vs -12.82 ± 30.94 ; $p < 0.001$). Anche l'analisi intragruppo IG è significativa (Pre: 540 ± 37 ; Post: 640 ± 67 ; $p=0.002$). Non risulta significativo il p-value intragruppo del controllo (Pre: 554.0 ± 58.4 ; Mean Change: -12.82 ± 30.94 ; $p=NS$).

36. Adiponectina ($\mu\text{g/mL}$): è stata valutata in due studi. Nello studio Beavers et. Al 2010 non è riportata la significatività dell'analisi between groups (At 6 months: -0.23 ($-1.57, 1.10$); $p=NR$; At 12 months: 1.05 ($-0.16, 2.26$); $p=NR$). Le differenze intragruppo non risultano statisticamente significative (IG = Baseline: 11.27 ± 7.77 ; at 6 months: 12.32 ± 10.19 ; Post: 11.25 ± 8.03 ; $p=NS$; CG = Baseline: 12.12 ± 8.93 ; at 6 months: 12.45 ± 10.24 ; Post: 12.76 ± 10.21 ; $p=NS$).

Nello studio Trippel et. Al 2017 la differenza tra i gruppi non è significativa ($p=0,20$). Il valore di adiponectina nel gruppo intervento è: Pre: 7590 (IQR 4427-10 782); Post: 6647 (IQR 4211-11 002); nel gruppo di controllo, invece, è: Pre: 8777 (IQR 4162-11 704); Post: 7987 (IQR 5146-11 246). La significatività delle analisi intragruppo non è riportata.

37. IL-10 (pg/mL): è stata valutata in due studi. Nello studio Trippel et. Al 2017 la differenza tra i gruppi non è significativa ($p=0,06$). Il valore del biomarker nel gruppo intervento è: Pre: 8.16 (IQR 4.13-16.28); Post 2.22 (IQR 1.64-6.02); nel gruppo di controllo, invece, è: Pre: 8777 (IQR 4162-11 704); Post: 7987 (IQR 5146-11 246). La significatività delle analisi intragruppo non è riportata.

Lo studio Taylor et al. 2022 non riporta la significatività between groups ($p=NR$). Si riporta esclusivamente il p-value delle analisi intragruppo IG e CG confrontando il valore baseline con la concentrazione del biomarker in quattro momenti differenti: immediatamente dopo esercizio fisico, 6 ore dopo l'esercizio, 24 ore l'esercizio e 48 ore dopo l'esercizio: nessun p-value di questi è statisticamente significativo.

38. IGF-1 (ng/100 ml): è stato valutato esclusivamente nello studio Prescott et al. 2009. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente non

- significativa ($p=0.39$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 65.0 ± 4.9 ; Post: 69.3 ± 5.2 ; Mean change: 4.3 ± 4.9 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 61.8 ± 5.5 ; Post: 61.5 ± 5.2 ; Mean change: -0.3 ± 2.2 ; $p=NR$) non è riportato.
39. IL-1 β (pg/mL): è stato valutato esclusivamente nello studio Trippel et al. 2017. La differenza tra i due gruppi non è riportata. Il p-value del gruppo intervento (Pre: 0.22 (IQR 0.11-0.59); Post: 0.08 (IQR 0.06-0.46)) e del gruppo di controllo (Pre: 0.18 (IQR 0.14-0.38); Post: 0.31 (IQR 0.19-0.43)) non è riportato.
40. Insulina (pmol/l): è stata valutata esclusivamente nello studio Prescott et al. 2009. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente non significativa ($p=0.41$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 74.6 ± 14.3 ; Post: 72.5 ± 13.4 ; Mean change: -2.1 ± 9.8 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 57.7 ± 11.5 ; Post: 67.2 ± 10.0 ; Mean change: 9.5 ± 9.8) non è riportato.
41. Orosomucoide (g/l $\times 10$): è stato valutato esclusivamente nello studio Prescott et al. 2009. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente non significativa ($p=0.10$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 9.5 ± 0.7 ; Post: 8.0 ± 0.4 ; Mean change: -1.5 ± 0.5 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 9.4 ± 0.6 ; Post: 9.0 ± 0.8 ; Mean change: -0.4 ± 0.4 ; $p=NR$) non è riportato.
42. Homocisteina ($\mu\text{mol/l}$): è stata valutata esclusivamente nello studio Prescott et al. 2009. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente non significativa ($p=0.63$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 14.5 ± 1.1 ; Post: 14.5 ± 1.2 ; Mean change: -0.1 ± 0.6 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 15.8 ± 1.1 ; Post: 16.1 ± 1.0 ; Mean change: 0.3 ± 0.4 ; $p=NR$) non è riportato.
43. Cortisolo (mg/l): è stato valutato esclusivamente nello studio Prescott et al. 2009. La differenza tra i due gruppi è risultata statisticamente non significativa ($p=0.72$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 131.7 ± 8.3 ; Post: 131.9 ± 8.8 ; Mean change: 0.2 ± 7.5 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 141.8 ± 9.1 ; Post: 145.9 ± 7.8 ; Mean change: 3.9 ± 7.3 ; $p=NR$) non è riportato.
44. MR-proANP (pmol/L): è stato valutato esclusivamente nello studio Trippel et al. 2017. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa

- ($p=0.44$). Sia l'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 91 (IQR 68-114); Post: 86 (IQR 61-108) sia quella del gruppo controllo (Pre: 118 (IQR 98-148); Post: 97 (IQR 75-136)) non comprendono il p-value.
45. MR-proADM (nmol/L): è stato valutato esclusivamente nello studio Trippel et al. 2017. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa ($p=0.99$). Sia l'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 0.52 (IQR 0.49-0.66); Post: 0.58 (IQR 0.49-0.73)) sia quella del gruppo controllo (Pre: 0.52 (IQR 0.46-0.64); Post: 0.57 (IQR 0.52-0.68)) non comprendono il p-value.
46. CT-proET1 (nmol/L): è stato valutato esclusivamente nello studio Trippel et al. 2017. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa ($p=0.47$). Sia l'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 55.0 (IQR 50.5-64.0); Post: 59.0 (IQR 52.0-66.5)) sia quella del gruppo controllo (Pre: 56.0 (IQR 51.0-63.5); Post: 57.0 (IQR 50.5-70.0)) non comprendono il p-value.
47. CT-proAVP (pmoV/L): è stato valutato esclusivamente nello studio Trippel et al. 2017. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa ($p=0.34$). Sia l'analisi intragruppo del gruppo intervento (Pre: 4.10 (IQR 2.45-7.95); Post: 4.15 (IQR 2.60-6.38)) sia quella del gruppo controllo (Pre: 3.40 (IQR 2.60-6.45); Post: 3.73 (IQR 2.21-5.89)) non comprendono il p-value.
48. Epinephrine, pg/mL: è stata valutata in tre studi. Lo studio Prescott et al. 2009 riporta una differenza tra i due gruppi statisticamente non significativa ($p=0.17$). Il p-value del gruppo intervento (Pre: 290.9 ± 41.2 ; Post: 251.1 ± 30.6 ; Mean change: -39.8 ± 42.4 ; $p=NR$) e del gruppo di controllo (Pre: 227.3 ± 21.3 ; Post: 248.6 ± 28.6 ; Mean change: 21.2 ± 19.5 ; $p=NR$) non è riportato.
- Lo studio Wang et al. 2015 riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (IG vs. CG, HE: $p<0.05$). Anche l'analisi intragruppo di HET (Rest= pre: 70.9 ± 10.9 , post: 50.2 ± 9.8 ; HE= pre: 150.8 ± 18.9 , post: 79.2 ± 12.1 ; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$) e quella di NET (Rest= pre: 72.8 ± 9.8 , post: 67.8 ± 9.3 ; HE= pre: 154.2 ± 19.2 , post: 111.8 ± 16.4 ; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$) risultano statisticamente significative.

Nello studio Yeh et. al 2016 non è riportata l'analisi between groups. L'analisi intragruppo di IG è risultata significativa (Pre: 36 (IQR 17, 50); Correlates of Change: β 0.003 (SE, 0.001); $p=0.04$); quella del gruppo controllo invece non è riportata (Pre: 28 (IQR 18, 48)).

49. Norepinefrina (pg/ml): è stata valutata in due studi. Lo studio Wang et al. 2015 riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (IG vs. CG, HE: $p<0.05$). Anche l'analisi intragruppo di HET (Rest= pre: 292.3 ± 29.5 , post: 234.2 ± 39.5 ; HE= pre: 784.2 ± 72.7 , post: 484.5 ± 67.2 ; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$) e quella di NET (Rest= pre: 284.5 ± 39.2 post: 253.5 ± 37.7 ; HE= pre: 823.6 ± 99.7 , post: 572.5 ± 78.2 ; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$) risultano statisticamente significative.

Nello studio Yeh et. al 2016 non è riportata l'analisi between groups. L'analisi intragruppo di IG è risultata non significativa (Pre: 315 (IQR 220, 548); Correlates of Change: β 0.0002 (SE, 0.0002); $p=0.29$); quella del gruppo controllo non è riportata (Pre: 374 (IQR 260, 513)).

50. Dopamine, pg/mL: è stata analizzata esclusivamente nello studio Yeh et. al 2016. Non è riportata l'analisi between groups. L'analisi intragruppo di IG è risultata non significativa (Pre: 24 (IQR 9, 56); Correlates of Change: β - 0.00002 (SE, 0.0001); $p = 0.86$); quella del gruppo controllo non è riportata (Pre: 32 (IQR 13, 60)).
51. Endothelin 1, pg/mL: è stata analizzata esclusivamente nello studio Yeh et. al 2016. Non è riportata l'analisi between groups. L'analisi intragruppo di IG è risultata non significativa (Pre: 2.4 (IQR 1.9, 2.9); Correlates of Change: β 0.09 (SE, 0.11); $p = 0.41$); quella del gruppo controllo non è riportata (Pre: 2.1 (IQR 1.8, 2.8)).
52. Mieloperossidasi (ng/ml): è stata valutata esclusivamente nello studio Wang et al. 2015, in cui riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (IG vs. CG, Rest: $p<0.05$; IG vs. CG, HE: $p<0.05$). L'analisi intragruppo ha evidenziato IG: Rest= pre: 17.8 ± 4.2 , post: 7.2 ± 1.5 ; HE= pre: 29.4 ± 5.1 , post: 13.2 ± 3.1 ; l'analisi intragruppo CG ha evidenziato: Rest= pre: 15.4 ± 2.1 , post: 12.3 ± 3.7 ; HE= pre: 30.3 ± 5.4 , post: $21.3\pm 3.$; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$; R vs. HE (pre and post), $p<0.05$; Rest Pre vs. post, $p<0.05$; HE Pre vs. post, $p<0.05$.

Studi esclusi

Sono stati esclusi dall'analisi dei risultati tutti gli studi che in precedenza non fossero rientrati nei nostri criteri di inclusione. In particolare, in questo step sono stati esclusi studi riportanti risultati non coerenti con i nostri obiettivi.

Abbiamo fornito un elenco dettagliato degli studi esclusi dopo l'analisi del full-text giustificando i motivi dell'esclusione (tabella 2)

Ahmad, 2014	Study design
Adamopolous, 2011	No RCT
Campos, 2018	No HF patients
Cuesta-Vegas, 2023	No biomarkers
Dall, 2015	No HF patients
Felker, 2013	No exercise correlation
Hieda, 2021	No biomarkers
Isaken, 2015	No RCT
Isaken, 2019	No RCT
Keihani, 2020	No biomarker
Luberto, 2020	No biomarkers
McLellan, 2016	Study design
Mortensen, 2014	Study design
Niebauer, 2005	Healthy control
Normandin, 2013	No RCT
O'Connor, 2009	No biomarkers
Rengo, 2014	No RCT
Ribeiro-Samora, 2017	No RCT
Shah, 2023	No biomarkers
Sharma, 2017	Study design
Tsarouhas, 2011	Healthy control
Wessler, 2011	No biomarkers
Xu, 2016	No RCT
Zaidi, 2019	Not only HF patients

Tabella 2. Elenco studi esclusi dalla nostra review e motivazione della loro esclusione.

Risk of Bias degli studi inclusi

Nella nostra revisione, per ogni studio incluso, abbiamo eseguito una valutazione del rischio di bias utilizzando le linee guida fornite da Cochrane, come dettagliato nel capitolo Materiali e Metodi. Questa valutazione è cruciale per determinare la qualità metodologica degli studi e la robustezza delle evidenze presentate.

La figura 2 presenta un'immagine che rappresenta il risk of bias di ciascuno studio incluso nella nostra revisione. È importante sottolineare che nessuno degli studi può

essere definito né a basso né ad alto rischio di bias; ogni studio ha mostrato un certo grado di preoccupazione riguardo a uno, due o tre dei cinque criteri valutati.

La presenza di preoccupazioni in uno o più di questi criteri indica che alcuni studi potrebbero presentare dei potenziali bias che possono influenzare la validità interna dei risultati riportati. Ad esempio, una generazione della sequenza di randomizzazione non chiara potrebbe portare a una selezione non casuale dei partecipanti, compromettendo la rappresentatività del campione.

È essenziale considerare il risk of bias nella interpretazione delle conclusioni tratte dagli studi inclusi nella revisione. Studi con un rischio di bias maggiore possono essere meno affidabili e richiedere una valutazione critica più attenta dei loro risultati.

Unique ID	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Ahmad et al. 2014	1	+	+	!	+	!	!
Baldassarri et al. 2018	1	+	+	+	+	!	!
Beavers et al. 2010	1	+	+	!	+	!	!
Byrkjeland et al. 2011	1	+	+	+	+	!	!
de Meirelles et al. 2013	1	+	+	+	!	!	!
Eleuteri et al. 2013	1	+	+	+	+	!	!
Fernandes-Silva et al. 2017	1	+	+	!	+	!	!
Koppen et al. 2021	1	+	+	!	+	!	!
Krishna et al. 2014	1	+	+	!	+	!	!
LeMaitre et al. 2004	1	+	+	!	!	!	!
Palau et al. 2013	1	+	+	+	+	!	!
Palau et al. 2019	1	+	+	+	+	!	!
Papathanassiou et al. 2022	1	+	+	+	+	!	!
Prescott et al. 2009	1	+	+	!	!	!	!
Pullen et al. 2008	1	+	+	+	+	!	!
Pullen et al. 2010	1	+	+	!	+	!	!
Redwine et al. 2020	1	+	+	+	+	!	!
Taylor et al. 2022	1	+	+	+	!	!	!
Trippel et al. 2017	1	+	+	+	!	!	!
Wang et al. 2015	1	+	+	+	!	!	!
Yeh et al. 2016	1	+	+	!	+	!	!

+ Low risk
! Some concerns
- High risk

D1 Randomisation process
 D2 Deviations from the intended interventions
 D3 Missing outcome data
 D4 Measurement of the outcome
 D5 Selection of the reported result

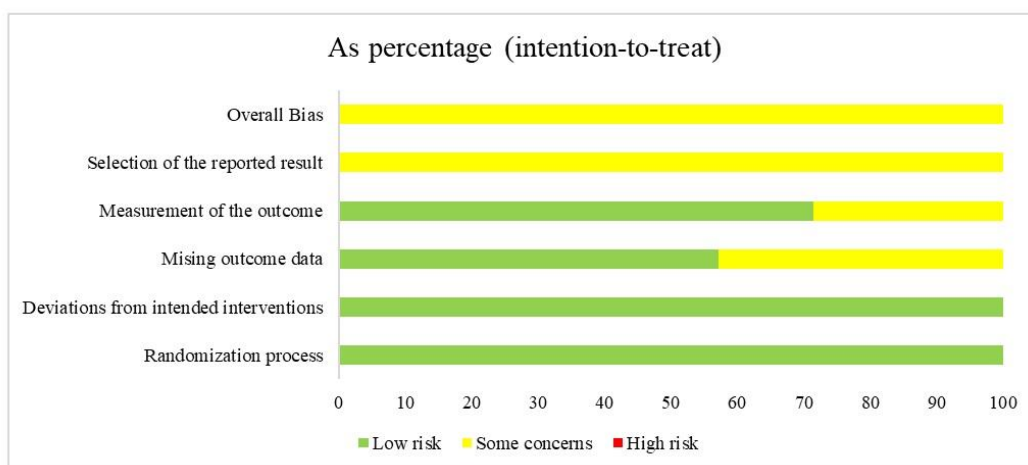


Figura 2. Quality assesment secondo Rob2. È stata utilizzata la nona versione dello strumento fornito da Cochrane per valutare il rischio di bias degli studi inclusi.

Report (eventuali dati incompleti e altre osservazioni)

Nello studio di Trippel et al. 2017 non è stata definita l'età media del gruppo intervento e quello di controllo. Nello stesso studio, inoltre, manca il dato di p-value between groups dell'IL β (mentre è presente quella di tutti gli altri biomarker).

Nello studio Wang et al. 2016 non è stata definita l'intensità dell'attività di Tai Chi.

Effetti del trattamento

Dai vari studi esaminati nella revisione è emerso che l'esercizio fisico può influenzare le concentrazioni di alcuni biomarcatori, sebbene la natura e l'entità di queste influenze possano variare notevolmente tra gli studi. I biomarcatori infiammatori, ad esempio, sono stati uno dei principali focus di interesse, poiché l'infiammazione svolge un ruolo critico nello sviluppo e nella progressione dello scompenso cardiaco.

Alcuni studi hanno riportato una diminuzione significativa dei livelli di biomarcatori infiammatori, come il TNF-alfa e l'IL-6, dopo l'implementazione di programmi di esercizio fisico strutturato. Questi risultati suggeriscono un potenziale effetto antinfiammatorio dell'attività fisica regolare, che potrebbe contribuire a migliorare il quadro infiammatorio associato allo scompenso cardiaco.

Tuttavia, è importante notare che non tutti gli studi hanno fornito dati consistenti o significativi riguardo l'influenza dell'esercizio fisico sui biomarcatori. Alcune ricerche potrebbero non aver riscontrato cambiamenti significativi nelle concentrazioni di biomarcatori infiammatori, o potrebbero aver evidenziato risultati contrastanti o non conclusivi.

La variabilità nei risultati può essere attribuita a diversi fattori, inclusi il disegno dello studio, la durata e l'intensità dell'intervento di esercizio, le caratteristiche dei partecipanti (come lo stato di salute iniziale e la gravità dello scompenso cardiaco), nonché le metodologie utilizzate per la misurazione dei biomarcatori.

Valutazione della qualità metodologica degli studi con la PEDro scale

Di seguito sono riassunti i punteggi totalizzati dai singoli studi inclusi nella revisione per quanto riguarda la loro qualità metodologica, valutata secondo la scala PEDro (Physiotherapy Evidence Database), che viene utilizzata per valutare la qualità metodologica degli studi clinici randomizzati controllati.

I punteggi ottenuti mostrano una variazione significativa tra gli studi inclusi nella revisione, che va da un minimo di 4 a un massimo di 7 su 10. Questa varietà indica una gamma diversificata di approcci metodologici e di qualità tra gli studi considerati.

La maggior parte degli studi inclusi nella revisione rientra nella fascia di qualità moderata, con punteggi compresi tra 4 e 6. Questo suggerisce che la maggioranza

degli studi ha alcuni punti di forza metodologici, ma potrebbe anche presentare alcune limitazioni che influenzano la valutazione complessiva.

Solo tre studi hanno ottenuto un punteggio più elevato di 7, indicando una metodologia più robusta e una minor probabilità di bias metodologico. Questi studi con punteggio alto potrebbero essere considerati come quelli con un design più rigoroso e una maggiore attendibilità dei risultati riportati.

È importante notare che la valutazione della qualità metodologica degli studi è cruciale per comprendere la solidità delle evidenze riportate e per interpretare correttamente i risultati. La variabilità nei punteggi PEDro evidenzia l'importanza di considerare attentamente questi aspetti nella sintesi delle evidenze e nelle conclusioni tratte dalla nostra revisione sistematica.

Tabella 3. Qualità metodologica degli studi inclusi

Study	Specification of eligibility criteria	Random allocation	Concealed allocation	Group similar at baseline	Participant blinding	Therapist blinding	Assessors blinding	Less than 15% dropouts	Intention-to-treat analysis	Between-group statistical comparisons	Point measures and variability data	PEDro scale total score
Ahmad et al. 2014	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	No	4
Baldassarri et al. 2018	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	5
Beavers et al. 2010	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	5
Byrkjeland et al. 2011	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	6
de Meirelles et al. 2013	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	6
Eleuteri et al. 2013	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	5
Fernandes-Silva et al. 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	7
Koppen et al. 2021	No	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	5
Krishna et al. 2014	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	6
LeMaitre et al. 2004	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	Yes	5
Palau et al. 2014	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	6
Palau et al. 2019	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	7
Papathanassiou et al. 2022	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	7
Prescott et al. 2009	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	Yes	4
Pullen et al. 2008	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	6
Pullen et al. 2010	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	5
Redwine et al. 2020	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	Yes	5
Taylor et al. 2022	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	4
Trippel et al. 2017	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	5
Wang et al. 2015	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	6
Yeh et al. 2016	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	4

DISCUSSIONE

Risultati principali

I risultati di questa revisione sistematica indicano che l'esercizio fisico ha effetti variabili sui biomarcatori infiammatori nei pazienti con scompenso cardiaco, con alcune tipologie di esercizio che sembrano essere più efficaci di altre. Negli studi inclusi sono stati utilizzati diversi tipi di esercizi fisici, tra cui allenamento aerobico, esercizio fisico combinato, Yoga, Tai Chi, allenamento dei muscoli inspiratori, e altri interventi specifici.

I risultati principali mostrano una riduzione significativa in alcuni biomarcatori infiammatori come la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e l'interleuchina-6 (IL-6) in alcuni studi, mentre altri non hanno riportato cambiamenti significativi.

Gli studi che hanno valutato l'esercizio aerobico sono otto, ma solo la metà di essi ha mostrato dei risultati statisticamente significativi. Questi hanno evidenziato una riduzione significativa dei livelli di CRP come dimostrato dallo studio di DeMeirelles et al. (2013), dove un protocollo di esercizio aerobico ad alta intensità ha prodotto una riduzione significativa dei livelli di CRP rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, gli altri studi non hanno riscontrato differenze significative, suggerendo che l'intensità e la durata dell'esercizio potrebbero giocare un ruolo cruciale nei suoi effetti sui biomarcatori infiammatori.

Negli studi che hanno valutato esercizio fisico ad alta intensità si è riscontrato inoltre una significativa riduzione della Hs-cTNT. Non ci sono altri studi tra quelli inclusi nella nostra revisione che abbiano indagato questo biomarker.

Gli studi presenti in letteratura che valutano la troponina cardiaca riguardano maggiormente l'esercizio di resistenza e affermano che non ci sia evidenza che un prolungato allenamento di resistenza possa modulare i livelli basali di troponina cardiaca: Raghuvver et al. (2015) hanno esaminato giovani sani e pazienti con cardiomiopatia ipertrofica, trovando che l'esercizio prolungato non ha modulato significativamente i livelli basali di troponina cardiaca.

Williams et al. (2009) hanno condotto uno studio simile osservando che in soggetti sani i livelli basali di troponina T cardiaca non cambiavano significativamente dopo un allenamento prolungato. Inoltre, Marjamaa et al.

(2013) hanno analizzato l'effetto dell'allenamento fisico a lungo termine su adulti anziani, scoprendo che, nonostante l'esercizio fisico regolare, i livelli basali di troponina T non erano significativamente alterati. Questi studi suggeriscono collettivamente che l'allenamento di resistenza a lungo termine non sembra influenzare i livelli basali di troponina cardiaca in modo significativo, indipendentemente dall'età o dalla presenza di condizioni cliniche specifiche, ma è comunque opportuno ricordare che questi studi hanno utilizzato differenti protocolli di allenamento.

L'allenamento combinato, che integra esercizi aerobici e di resistenza, ha mostrato risultati promettenti. Prescott et al. (2009) hanno riportato una riduzione significativa della hsCRP nel gruppo intervento rispetto al gruppo di controllo, suggerendo che un approccio integrato potrebbe essere più efficace nella modulazione della risposta infiammatoria nei pazienti con scompenso cardiaco. Lo studio DeMeirelles et. al 2013 ha inoltre evidenziato una diminuzione di IL6, TNF α , sTNFR1, IL8 e del Fibrinogeno associata all'esercizio fisico combinato.

Gli studi sugli effetti dello Yoga e Tai Chi hanno fornito risultati contrastanti. Si è evidenziato un significativo aumento dell'EC-SOD negli unici due studi che ne hanno indagato la concentrazione (Pullen et al. 2008 e Pullen et al. 2010). Questi stessi studi hanno riportato riduzioni significative dei livelli di CRP e IL-6 con interventi di Yoga, indicando che anche esercizi meno intensi ma regolari possono dare benefici diminuendo l'infiammazione. Al contrario, i risultati sui benefici del Tai Chi sono stati meno consistenti: nessun cambiamento significativo nei biomarcatori infiammatori è emerso dagli studi che ne hanno indagato l'effetto.

Gli studi sugli effetti dell'IMT non hanno fornito nessun risultato significativo. In uno studio (Palau et al. 2019) si è osservata una diminuzione dell'NT-proBNP rilevata nel gruppo che è stato sottoposto esclusivamente all'IMT. Tuttavia, questo risultato non è stato confermato dallo studio Palau et al. 2013.

Applicabilità delle evidenze riscontrate

Le evidenze riscontrate in questa revisione possono essere applicabili nella pratica clinica per la gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca, in particolare nel contesto della riabilitazione cardiaca. Gli interventi di esercizio fisico, sebbene variabili nei metodi e intensità, hanno dimostrato benefici potenziali sulla riduzione dei biomarcatori infiammatori, suggerendo un ruolo promettente nell'attenuazione dello stato infiammatorio cronico in questi pazienti.

Implicazioni pratiche

L'inclusione di programmi di esercizio fisico strutturati nei piani di trattamento per i pazienti con scompenso cardiaco potrebbe migliorare non solo la capacità funzionale e la qualità della vita, ma anche ridurre l'infiammazione sistemica, come indicato dalla riduzione di specifici biomarcatori infiammatori. Questo approccio può aiutare a migliorare gli esiti clinici e ridurre il rischio di eventi avversi associati all'infiammazione cronica.

Qualità delle evidenze

La qualità delle evidenze varia tra gli studi inclusi. La valutazione della qualità metodologica degli studi clinici mediante la scala PEDro ha rivelato una variabilità significativa nei punteggi totali, che vanno da 4 a 7 su 10. La maggior parte degli studi rientra nella fascia di qualità moderata, con punteggi tra 4 e 6, mentre solo tre studi hanno ottenuto un punteggio elevato di 7, evidenziando una metodologia più robusta. I principali punti di forza riscontrati includono la specificazione dei criteri di eleggibilità e l'uso dell'allocazione casuale, mentre le principali debolezze riguardano la mancanza di mascheratura dei partecipanti, dei terapisti e dei valutatori, nonché l'allocazione nascosta. Alcuni studi, come Ahmad et al. 2014, si distinguono per la loro alta qualità metodologica, mentre altri, come Taylor et al. 2022, mostrano significative carenze.

Nonostante queste limitazioni, gli studi inclusi forniscono un corpo di evidenze rilevanti sull'effetto dell'esercizio fisico sull'infiammazione nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Per migliorare la validità e l'affidabilità dei risultati nella ricerca futura, è essenziale adottare misure più rigorose per l'allocazione casuale, la mascheratura e l'analisi intention-to-treat, riducendo al contempo i dropout. Tali miglioramenti metodologici sono cruciali per garantire che i risultati della ricerca siano solidi e applicabili nella pratica clinica.

Bias della revisione

La revisione potrebbe essere soggetta a bias di selezione, poiché sono stati inclusi solo studi pubblicati in lingua inglese. Inoltre, la variabilità nei protocolli di esercizio e nei biomarcatori valutati rende difficile una sintesi quantitativa uniforme dei dati. Il rischio di bias all'interno degli studi inclusi è stato valutato utilizzando il Cochrane Risk of Bias tool, evidenziando la necessità di ulteriori studi ben progettati, più omogenei e con adeguati metodi di blinding per confermare questi risultati.

Confronto con la letteratura

L'impatto positivo dell'esercizio fisico sull'infiammazione in generale è confermato da diversi studi presenti in letteratura. Per esempio, lo studio Stewart et al. 2007 ha dimostrato che l'esercizio aerobico a moderata intensità riduce significativamente i livelli di CRP e IL-6 nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca. Analogamente, un altro studio di Kasapis e Thompson 2005 ha concluso che l'attività fisica riduce i livelli di CRP in pazienti con malattie cardiovascolari, sostenendo l'idea che l'esercizio fisico abbia un effetto antinfiammatorio generale. Tra gli studi inclusi in questa revisione, lo studio Papatthaniou et al. 2022 ha confermato questo risultato mostrando una tendenza alla riduzione dei livelli di CRP e TNF α nel gruppo assegnato all'attività fisica ad alta intensità. Tuttavia, abbiamo anche inclusi nella nostra revisione molti studi che non hanno mostrato cambiamenti significativi.

Nella nostra revisione abbiamo anche osservato un significativo incremento dell'EC-SOD: questo risultato è concorde con numerosi studi in letteratura che hanno esaminato il ruolo protettivo dell'EC-SOD nei pazienti con scompenso cardiaco, evidenziando una correlazione tra livelli più alti di questo enzima e migliori esiti clinici. Lo studio Landmesser et al. 2022 ha dimostrato che l'aumentata espressione di EC-SOD è associata a una

riduzione dello stress ossidativo vascolare e miglioramenti nella funzione endoteliale nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. Nel più recente studio Sentürk et al. 2020 si è evidenziato che livelli aumentati di EC-SOD sono associati a una riduzione dello stress ossidativo e dell'infiammazione, migliorando gli esiti clinici nelle malattie cardiovascolari, inclusa l'insufficienza cardiaca.

Lo studio Papatransiou et al. 2022 incluso nella nostra revisione mostra una riduzione significativa delle proteine VCAM-1 e ICAM-1, dato confermato dalla letteratura. È noto dalla letteratura che l'esercizio fisico, in particolare l'esercizio aerobico e di resistenza, ha dimostrato di ridurre significativamente i livelli di VCAM-1 e ICAM-1. Questi effetti sono attribuiti alla diminuzione dell'infiammazione sistemica e ai miglioramenti nella funzione endoteliale (Kohut et al. 2006, Adams et al. 2004, Tsai et al. 2016, Tisi et al, 2010).

La diminuzione significativa della troponina cardiaca che si osserva nello studio Koppen et al. 2021 è in contrasto con alcuni studi presenti in letteratura: nello studio van der Linder (2015) infatti si è giunti alla conclusione che non ci sono prove che un prolungato allenamento di resistenza possa modulare i livelli basali di troponina cardiaca.

A conferma di ciò che è noto dalla letteratura, l'esercizio fisico si è dimostrato in grado di far diminuire in modo significativo il livello di $TNF\alpha$ e (De Meirelles et al. 2013) e dei suoi recettori sTNFR1 e sTNFR2 (Beavers et al. 2010).

Lo studio Kallistratos et al. 2013 ha dimostrato che un programma di esercizi aerobici di 12 settimane ha portato a una riduzione significativa dei livelli di NT-proBNP nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica. Uno studio di Rao et al. (2015) ha esaminato vari studi sull'effetto dello yoga nei pazienti con insufficienza cardiaca. I risultati suggeriscono che lo yoga può ridurre i livelli di NT-proBNP, migliorare la qualità della vita e ridurre i sintomi di insufficienza cardiaca. Un altro studio condotto da Harinath et al. (2004) ha esaminato l'effetto dello yoga su vari parametri fisiologici, inclusi i livelli di NT-proBNP. I partecipanti che hanno praticato Hatha yoga e meditazione Omkar per 12 settimane hanno mostrato una significativa riduzione dei livelli di NT-proBNP, suggerendo un miglioramento nella funzione cardiaca. Lo studio Andrzejczak et al. 2016 ha osservato che nel gruppo di pazienti sottoposti a riabilitazione tramite esercizi a bassa intensità, è stata osservata

una diminuzione della concentrazione plasmatica di NT-proBNP e D-Dimero. Questi studi confermano il risultato dello studio Krishna et al. 2014 incluso nella nostra revisione. Sembra dunque che non sia necessaria un'attività fisica ad alta intensità per ottenere benefici, ma che sia sufficiente anche attività più moderata come lo yoga.

Vantaggi della revisione

Questa revisione fornisce una panoramica completa e aggiornata dell'effetto dell'esercizio fisico sui biomarcatori infiammatori nei pazienti con insufficienza cardiaca, contribuendo a una migliore comprensione del potenziale terapeutico dell'attività fisica in questo contesto. Inoltre, evidenzia la necessità di protocolli di esercizio ben definiti e personalizzati per massimizzare i benefici clinici.

Limiti della revisione

Questa revisione presenta alcune limitazioni. Innanzitutto, la variabilità nei protocolli di esercizio utilizzati nei diversi studi rende difficile una comparazione diretta. Inoltre, la mancanza di dati dettagliati sui livelli di aderenza agli interventi potrebbe influenzare i risultati. La mancanza di blinding in molti studi riduce il Quality Assesment della revisione. Inoltre, la selezione degli studi basata sulla lingua potrebbe escludere ricerche rilevanti pubblicate in altre lingue.

Infine, la qualità metodologica degli studi inclusi varia considerevolmente, e in alcuni casi, le dimensioni dei campioni erano limitate, riducendo la potenza statistica delle analisi.

Implicazioni per la ricerca – sviluppi futuri

Sono necessari ulteriori studi clinici randomizzati, caratterizzati da adeguati metodi di blinding e protocolli di esercizio standardizzati, per confermare in modo robusto i benefici dell'esercizio fisico sui biomarcatori infiammatori nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. Tali studi dovrebbero includere campioni di dimensioni sufficienti per garantire la potenza statistica e la generalizzabilità dei risultati. È altresì fondamentale che future ricerche

esplorino in profondità i meccanismi molecolari sottostanti gli effetti benefici dell'esercizio fisico, per chiarire come l'attività fisica influenzi le vie infiammatorie e altri processi patofisiologici correlati allo scompenso cardiaco. Inoltre, è cruciale determinare i protocolli di esercizio ottimali per questa popolazione, identificando il tipo, la durata e l'intensità più efficaci e sicuri. Queste ricerche dovrebbero tenere conto delle caratteristiche individuali dei pazienti, inclusi eventuali comorbidità e il livello di funzionalità fisica, per sviluppare raccomandazioni personalizzate che massimizzino i benefici terapeutici e minimizzino i rischi associati. La valutazione dell'aderenza ai programmi di esercizio e la gestione degli eventuali effetti avversi devono essere componenti integrali di questi studi, per fornire una visione completa e applicabile nella pratica clinica.

Implicazioni Cliniche

L'eterogeneità dei risultati evidenzia la necessità di personalizzare gli interventi di esercizio fisico per i pazienti con scompenso cardiaco, tenendo conto delle loro condizioni fisiche, preferenze e comorbidità. L'esercizio aerobico ad alta intensità e l'allenamento combinato sembrano offrire i maggiori benefici in termini di riduzione dell'infiammazione, ma ulteriori ricerche sono necessarie per stabilire protocolli ottimali.

Suggerimenti per Future Ricerche

Futuri studi dovrebbero mirare a standardizzare i protocolli di esercizio e a valutare l'effetto a lungo termine degli interventi. Sarà cruciale anche sviluppare e confrontare protocolli specifici di attività fisica, tenendo conto delle caratteristiche individuali dei pazienti con scompenso cardiaco, selezionando i partecipanti sulla base della tipologia o del fenotipo specifico della loro condizione. L'esplorazione dell'interazione tra esercizio fisico e altre terapie, sia farmacologiche che non farmacologiche, è essenziale per comprendere appieno il potenziale terapeutico e i rischi associati. È fondamentale che futuri studi siano progettati con una qualità metodologica elevata, includendo un rigoroso controllo dei bias e una misurazione accurata degli outcome. La preferenza dovrebbe essere data a interventi di attività fisica supervisionata, e laddove ciò non sia possibile, devono essere

implementate misure di supporto per migliorare l'aderenza del paziente alla terapia. Inoltre, è necessario eseguire studi su larga scala per determinare l'esistenza e le conseguenze di differenti fenotipi tra i pazienti con CHF, considerando la varietà e la complessità di questa condizione. L'inclusione di misure di aderenza e la valutazione di eventuali effetti avversi dell'esercizio fisico contribuiranno a fornire una visione più completa dei benefici e dei rischi associati a questi interventi. L'adozione di protocolli di ricerca rigorosi e ben strutturati permetterà non solo di migliorare la qualità delle evidenze disponibili, ma anche di sviluppare linee guida più precise e personalizzate per la gestione dello scompenso cardiaco, ottimizzando l'uso delle risorse sanitarie e migliorando gli esiti per i pazienti.

CONCLUSIONI

Questa revisione sistematica suggerisce che l'esercizio fisico, in particolare l'allenamento combinato, lo Yoga e in parte l'esercizio aerobico ad alta intensità, possono avere effetti benefici sui biomarcatori infiammatori nei pazienti con scompenso cardiaco. I benefici osservati includono una riduzione di marcatori infiammatori come la proteina C-reattiva (CRP), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), che sono associati a una prognosi migliore nei pazienti affetti da questa condizione.

L'allenamento combinato, che integra esercizi di resistenza e aerobici, sembra essere particolarmente efficace nel migliorare questi parametri infiammatori, probabilmente grazie alla sua capacità di migliorare la funzione endoteliale, aumentare la capacità aerobica e migliorare la forza muscolare. Lo Yoga, d'altra parte, combina benefici fisici con quelli mentali, riducendo lo stress e migliorando il benessere generale, il che può contribuire ulteriormente alla riduzione dell'infiammazione.

L'esercizio aerobico ad alta intensità ha mostrato benefici, ma i risultati sono stati più variabili rispetto agli altri tipi di allenamento. Questo suggerisce che mentre alcuni pazienti possono trarre grandi benefici da questo tipo di esercizio, altri potrebbero non rispondere allo stesso modo, sottolineando l'importanza di un approccio personalizzato nella prescrizione dell'esercizio fisico.

Tuttavia, la variabilità nei risultati degli studi analizzati mette in luce l'importanza di ulteriori ricerche per determinare i protocolli di esercizio ottimali per i pazienti con scompenso cardiaco. È essenziale comprendere meglio quali tipi di esercizio, frequenza, durata e intensità sono più efficaci per ridurre l'infiammazione in questa popolazione di pazienti. Inoltre, l'eterogeneità dei pazienti con insufficienza cardiaca, che possono presentare diverse comorbidità e livelli di severità della malattia, richiede un approccio individualizzato alla gestione dell'esercizio fisico.

In ogni caso, la coerenza dei risultati positivi sull'infiammazione supporta fortemente l'inclusione dell'esercizio fisico come parte integrante della gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca. Questo approccio non solo aiuta a gestire i sintomi e migliorare la qualità della vita, ma potrebbe anche avere un impatto positivo sulla progressione della malattia attraverso la modulazione

dell'infiammazione. Pertanto, l'esercizio fisico dovrebbe essere considerato una componente fondamentale delle strategie terapeutiche per i pazienti con scompenso cardiaco, integrato con altre terapie mediche e comportamentali per ottimizzare i risultati clinici.

BIBLIOGRAFIA

Adamopoulos, S., et al. (2001). "Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure." *Eur Heart J* 22(9): 791-797.

Adams, V., et al. (2004). "Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia." *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 24(4): 684-690.

Ahmad, T., et al. (2014). "The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure." *Am Heart J* 167(2): 193-202 e191.

Andrzejczak-Karbowska, M. and R. Irzmanski (2016). "[The impact of the dosing, a 12-week physical training on the concentration of NT-proBNP and D-Dimer in patients with heart failure and impaired functional capacity in VII-X decade of life]." *Pol Merkur Lekarski* 41(241): 11-15.

Baldassarri, F., et al. (2018). "Relationship between exercise intervention and NO pathway in patients with heart failure with preserved ejection fraction." *Biomarkers* 23(6): 540-550.

Beavers, K. M., et al. (2010). "Long-term physical activity and inflammatory biomarkers in older adults." *Med Sci Sports Exerc* 42(12): 2189-2196.

Byrkjeland, R., et al. (2011). "Inflammatory markers as related to disease severity in patients with chronic heart failure: limited effects of exercise training." *Scand J Clin Lab Invest* 71(7): 598-605.

Circulation (2022) 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*.

Colberg, S. R., et al. (2016). "Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association." *Diabetes Care* 39(11): 2065-2079.

de Meirelles, L. R., et al. (2014). "Chronic exercise leads to antiaggregant, antioxidant and anti-inflammatory effects in heart failure patients." *Eur J Prev Cardiol* 21(10): 1225-1232.

Denny Maurits, R., et al. (2023). "Physical activity improves health-related quality of life, 6MWT, and VO(2) peak before and during COVID-19 in patients with heart failure: A meta-analysis." *Semergen* 49(8): 102039.

Eckel, R. H., et al. (2014). "2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Circulation* 129(25 Suppl 2): S76-99.

E., E., et al. (2013). "Aerobic training and angiogenesis activation in patients with stable chronic heart failure: a preliminary report." *Biomarkers*: 18:15, 418-424.

European Heart Journal (2021) 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*.

Fernandes-Silva, M. M., et al. (2017). "Inflammatory biomarkers and effect of exercise on functional capacity in patients with heart failure: Insights from a randomized clinical trial." *Eur J Prev Cardiol* 24(8): 808-817.

Gleeson, M., et al. (2011). "The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease." *Nature Reviews Immunology* 11(9): 607-615.

Gleeson, M., et al. (2014). "Exercise and physical training improve physical function in older adults with visual impairments but their effect on falls is unclear: a systematic review." *Journal of Physiotherapy* 60(3): 130-135.

Harinath, K., et al. (2004). "Effects of Hatha yoga and Omkar meditation on cardiorespiratory performance, psychologic profile, and melatonin secretion." *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 10(2): 261-268.

Iglesias, J., et al. (2024). "Short-Term Mortality in Hospitalized Patients with Congestive Heart Failure: Markers of Thrombo-Inflammation Are Independent Risk Factors and Only Weakly Associated with Renal Insufficiency and Co-Morbidity Burden." *J Cardiovasc Dev Dis* 11(3).

Journal of the American College of Cardiology (2019) 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*.

Kasapis, C. and P. D. Thompson (2005). "The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers - A systematic review." *Journal of the American College of Cardiology* 45(10): 1563-1569.

Kohut, M. L., et al. (2006). "Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults." *Brain Behav Immun* 20(3): 201-209.

Koppen, E., et al. (2021). "Exercise training and high-sensitivity cardiac troponin T in patients with heart failure with reduced ejection fraction." *ESC Heart Fail* 8(3): 2183-2192.

Krishna, B. H., et al. (2014). "A Randomized Controlled Trial to Study the Effect of Yoga Therapy on Cardiac Function and N Terminal Pro BNP in Heart Failure." *Integr Med Insights* 9: 1-6.

Landmesser, U., et al. (2007). "Angiotensin II induces endothelial xanthine oxidase activation - Role for endothelial dysfunction in patients with coronary disease." *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 27(4): 943-948.

Larsen, A. I., et al. (2008). "Effect of exercise training on chromogranin A and relationship to N-ANP and inflammatory cytokines in patients with chronic heart failure." *Int J Cardiol* 127(1): 117-120.

Marjamaa, R., et al. (2013). Effect of long-term physical training on serum cardiac troponin T levels in older adults. *Journal of Geriatric Cardiology*

Nessler, J., et al. (2008). "Concentration of BNP, endothelin 1, pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-6) and exercise capacity in patients with heart failure treated with carvedilol." *Kardiol Pol* 66(2): 144-151; discussion 152-143.

Nolte, K., et al. (2015). "Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial." *Eur J Prev Cardiol* 22(5): 582-593.

O'Connor, C. M., et al. (2009). "Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial." *JAMA* 301(14): 1439-1450.

P., L. J., et al. (2004). "Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic heart failure." *American Heart Journal*: 147: 100-145.

Palau, P., et al. (2019). "Inspiratory Muscle Training and Functional Electrical Stimulation for Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The TRAINING-HF Trial." *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 72(4): 288-297.

Palau, P., et al. (2014). "Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction." *Eur J Prev Cardiol* 21(12): 1465-1473.

Palazzuoli, A., et al. (2010). "Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure." *Vasc Health Risk Manag* 6: 411-418.

Papathanasiou, J. V., et al. (2020). "Group-based cardiac rehabilitation interventions. A challenge for physical and rehabilitation medicine physicians: a randomized controlled trial." *Eur J Phys Rehabil Med* 56(4): 479-488.

Papathanasiou, J. V., et al. (2022). "Does group-based high-intensity aerobic interval training improve the inflammatory status in patients with chronic heart failure?" *Eur J Phys Rehabil Med* 58(2): 242-250.

Peake, J. M., Neubauer, O., Della Gatta, P. A., & Nosaka, K. (2017). Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. *Journal of Applied Physiology*, 122(3), 559-570.

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2008). Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological Reviews*, 88(4), 1379-1406.

Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8(8), 457-465.

Petersen, A. M., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154-1162.

Pedersen, L. R., et al. (2019). "Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial." *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 127.

Prescott, E., et al. (2009). "Effects of a 14-month low-cost maintenance training program in patients with chronic systolic heart failure: a randomized study." *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 16(4): 430-437.

Pina, I. L., et al. (2014). "Effects of exercise training on outcomes in women with heart failure: analysis of HF-ACTION (Heart Failure-A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise TraiNing) by sex." *JACC Heart Fail* 2(2): 180-186.

Pullen, P. R., et al. (2008). "Effects of yoga on inflammation and exercise capacity in patients with chronic heart failure." *J Card Fail* 14(5): 407-413.

Pullen, P. R., et al. (2010). "Benefits of yoga for African American heart failure patients." *Med Sci Sports Exerc* 42(4): 651-657.

Rao, A., et al. (2023). "A Study to Evaluate the Effect of a Combined Approach of Yoga and Diet in High-risk Cardiovascular Subjects." *Int J Yoga* 16(2): 90-97.

Raghuveer, G., et al. (2015). Cardiac troponin release after prolonged strenuous exercise in healthy young subjects and patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*.

Redwine, L. S., et al. (2020). "An exploratory randomized sub-study of light-to-moderate intensity exercise on cognitive function, depression symptoms and inflammation in older adults with heart failure." *J Psychosom Res* 128: 109883.

Redwine, L. S., et al. (2019). "A Randomized Study Examining the Effects of Mild-to-Moderate Group Exercises on Cardiovascular, Physical, and Psychological Well-being in Patients With Heart Failure." *J Cardiopulm Rehabil Prev* 39(6): 403-408.

Rejeski, W. J., et al. (2009). "The Lifestyle Interventions and Independence for Elders Pilot (LIFE-P): 2-year follow-up." *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64(4): 462-467.

Schuler, G., Adams, V., & Goto, Y. (2013). Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. *European Heart Journal*, 34(24), 1790-1799.

Saleh, Z. T., et al. (2023). "Predictors of physical activity behavior change among patients with heart failure enrolled in home-based cardiac rehabilitation intervention." *Heart Lung* 61: 16-21.

Stewart, L. K., et al. (2007). "The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein." *Med Sci Sports Exerc* 39(10): 1714-1719.

Taylor, A. G., et al. (2021). "High Intensity Interval Training Leads to Similar Inflammatory Activation as Seen With Traditional Training in Chronic Heart Failure." *Front Cardiovasc Med* 8: 752531.

Trippel, T. D., et al. (2017). "Ghrelin and hormonal markers under exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Ex-DHF pilot study." *ESC Heart Fail* 4(1): 56-65.

Tsai, H. F., et al. (2016). "Galectin-3 suppresses mucosal inflammation and reduces disease severity in experimental colitis." *Journal of Molecular Medicine-Jmm* 94(5): 545-556.

Tsai, K. L., et al. (2016). "Baicalein protects against oxLDL-caused oxidative stress and inflammation by modulation of AMPK-alpha." *Oncotarget* 7(45): 72458-72468.

van der Linden, N., et al. (2015). "The effect of exercise training on the course of cardiac troponin T and I levels: three independent training studies." *Sci Rep* 5: 18320.

Wang, J. S., et al. (2015). "Effects of normoxic and hypoxic exercise regimens on monocyte-mediated thrombin generation in sedentary men." *Clin Sci (Lond)* 129(4): 363-374.

Wang, Y., et al. (2024). "Cardioprotective Effects of Exercise: The Role of Irisin and Exosome." *Curr Vasc Pharmacol*.

Whellan, D. J., et al. (2007). "Heart failure and a controlled trial investigating outcomes of exercise training (HF-ACTION): design and rationale." *Am Heart J* 153(2): 201-211.

Williams, K., et al. (2009). Cardiac troponin T release in healthy subjects following a prolonged run. *American Journal of Cardiology*.

Yeh, G. Y., et al. (2011). "Tai chi exercise in patients with chronic heart failure: a randomized clinical trial." *Arch Intern Med* 171(8): 750-757.

Yeh, G. Y., et al. (2016). "Correlates of Exercise Self-efficacy in a Randomized Trial of Mind-Body Exercise in Patients With Chronic Heart Failure." *J Cardiopulm Rehabil Prev* 36(3): 186-194.