Apunts Med Esport. 2010;**45(168)**:265-270

apunts
MEDICINA DE L'ESPORT
www.apunts.org



ARTICLE ESPECIAL

Els immunomoduladors davant la inflamació i el dany muscular originat per l'exercici

Alfredo Córdova

Escuela de Fisioterapia, Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología, Campus Universitario, Sòria, Espanya

Rebut el 17 de maig de 2010; acceptat el 10 de juny de 2010

PARAULES CLAU
Ajudes ergogèniques;
Exercici;
Dany muscular acumulat (DOMS);
Immunomoduladors:
Glutamina

Resum
Les ajudes ergogèniques (farmacològiques i nutricionals) en l'esport, com els immunomoduladors, seria convenient que s'utilitzessin per reduir els efectes nocius del dany muscular i la inflamació, acompanyats d'un estat de fatiga. Aquestes ajudes, en accelerar el procés de recuperació, poden ser importants per millorar el rendiment mitjançant la prevenció de les respostes perjudicials per l'exercici extenuant i modular els processos homeostàtics d'adaptació que condueixen a la recuperació i remodelació. Amb l'ús d'aquestes ajudes, augmentaria la càrrega d'entrenament que podrien tolerar els esportistes, i a més de ser molt beneficiós per al seu rendiment competitiu, també seria un element important que caldria considerar com a mecanisme per preservar la seva salut. Per últim, s'ha de recordar que aquests requeriments extres hauran de ser avaluats i recomanats per un professional idoni.
© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

KEYWORDS
Ergogenic aids;
Exercise;
Delayed onset of muscular soreness;
Immunomodulators;
Glutamine

Immunomodulators for inflammation and muscle injury due to exercise

Abstract
Ergogenic (pharmacological and nutritional) aids in sport, such as immunomodulators would be useful for reducing the harmful effects of muscle injury and inflammation,as well as in statees of fatigue. These aids, on accelerating the recovery process, could be important for improving performance by preventing damaging responses to exhausting exercise and modulating the homeostatic adaption processes which lead to recovery and remodelling. With the use of these aids, the increase in training load that could be tolerated by athletes, which would also be very beneficial for their performance, is also an important aspect to consider, as well as mechanisms to preserve the health of the athlete.

Correu electrònic: a.cordova@bio.uva.es

1886-6581/$ - see front matter © 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Publicat per Elsevier España, S.L. Tots els drets reservats.

Finally, remember that these extra requirements should be evaluated and recommended by a suitable professional.
© 2010 Consell Català de l'Esport. Generalitat de Catalunya. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducció

El dany muscular induït per l'exercici i el seu corol·lari clínic del "dany muscular acumulat" (DOMS) sovint són el resultat del predomini de l'exercici excèntric. La lesió és en si mateixa una pertorbació mecànica per als sarcòmers, secundària d'una resposta inflamatòria[1-6]. La PGE2 causa directament la sensació de dolor, mentre que els leucotriens augmenten la permeabilitat vascular i atreuen els neutròfils al lloc del dany. Aquesta és la sensació d'inflamació de què l'esportista és conscient després d'un entrenament dur[7]. No obstant això, un altre tipus d'inflamació muscular, derivada del dany muscular acumulat, que és freqüent en els esportistes d'alt rendiment, es produeix 1-2 dies després d'una forta sessió d'exercicis i/o competició, sobretot en exercicis amb alt component excèntric en l'acció muscular, o pel sobreús muscular, i que estan relacionats amb el DOMS[1,7,8].

Efectes de l'exercici en la funció immune

L'exercici físic intens i agut s'acompanya de respostes que són notablement semblants en molts aspectes a les que són induïdes per la infecció, sèpsia o traumatisme[7]. Es produeix un augment del nombre de leucòcits circulants (principalment limfòcits i neutròfils), la magnitud dels quals es relaciona tant amb la intensitat com amb la durada de l'exercici. També es produeixen augments en les concentracions plàsmiques de diverses substàncies amb influència en les funcions de leucòcits, que inclouen citocines inflamatòries, com el TNF-α, els macròfags inflamatoris proteïna-1 i IL-1; citocines antiinflamatòries IL-6, IL-10 i IL-1 antagonista del receptor (IL-1ra), i proteïnes de fase aguda, que inclouen la proteïna C reactiva (PCR). S'ha demostrat que un augment relativament petit dels nivells plàsmics d'IL-6 indueix augments de les dues citocines antiinflamatòries IL-1ra i IL-10, juntament amb la PCR. Durant l'exercici, l'augment de la IL-6 precedeix l'augment d'aquestes dues citocines, tot argumentant-se que la IL-6 pot ser l'iniciador d'aquesta resposta (fig. 1).

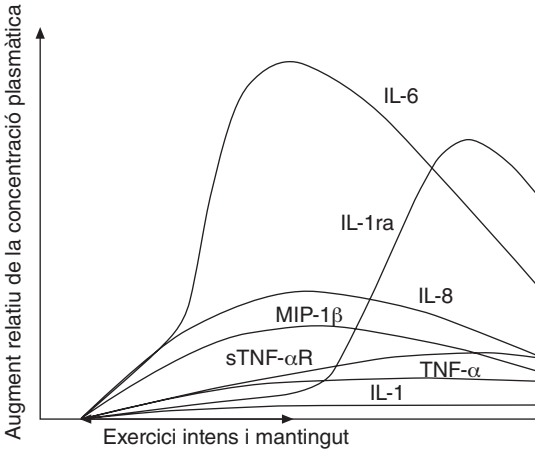


Figura 1 Resposta de les citocines a l'exercici.

Respostes inflamatòries locals

El dany muscular com a resultat de contraccions excèntriques atreu els leucòcits al lloc de la lesió. Els neutròfils envaeixen el múscul esquelètic durant diverses hores (4 h) i hi continuen presents fins a 24 h després de l'exercici[2,9-11]. Els neutròfils i macròfags contribueixen a la degradació del múscul danyat per l'alliberament d'espècies reactives de l'oxigen i del nitrogen[12], i també poden produir citocines proinflamatòries[11,12]. Les citocines proinflamatòries interleucina (IL)-1β i el factor de necrosi tumoral (TNF)-α s'expressen dins el múscul fins a 5 dies després de l'exercici[13,14]. La IL-1β i el TNF-α exerceixen un paper en l'inici de la destrucció del teixit muscular danyat[13,14]. Altres citocines, com IL-6 i el factor transformador del creixement (TGF)-β1, i els antígens inflamatoris, com a factor inhibidor de leucèmia (LIF) i el factor induïble per hipòxia (HIF)-1β, s'expressen també al múscul els dies següents de l'exercici excèntric[13,15]. Per tant, la resposta inflamatòria local al múscul esquelètic després d'exercici excèntric és predominantment proinflamatòria.

Respostes inflamatòries sistèmiques

Les dades d'estudis que analitzen els canvis en les concentracions de citocines sistèmiques després de l'exercici excèntric són nombroses, per això només esmentarem, com a resum, la resposta de les citocines sistèmiques a diversos tipus d'exercici excèntric[16,17]. La cursa a intensitats $\geq$75% del $VO_{2màx}$ provoca un augment més alt en les concentracions plàsmiques d'IL-6, IL-1 i IL-1ra que no pas altres formes d'exercici excèntric. Aquesta diferència sembla estar en relació amb la intensitat i la durada de l'exercici, i possiblement amb l'augment de la temperatura al lloc del dany muscular[9,17].

A més, cal considerar que després de l'exercici excèntric també es produeix una forta reacció del sistema immune antiinflamatori, que afecta tant les concentracions de les citocines proinflamatòries com antiinflamatòries[9,18]. Les citocines antiinflamatòries, com IL-4, IL-13, IL-1ra, IL-10, i els receptors solubles del TNF-α semblen produïts en les cèl·lules mononuclears del sistema immune[19,20]. Per tant,

malgrat que les respostes proinflamatòries s'esdevenen dins els músculs després de l'exercici excèntric, l'alliberament de citocines proinflamatòries en la circulació també sembla inhibida. El mecanisme d'aquesta inhibició no és clar, però segons estudis realitzats per Petersen et al[20], sembla que la IL-6 pot estar-hi involucrada. Aquests autors suggereixen que la IL-6 actua indirectament per restringir la inflamació estimulant la producció de citocines antiinflamatòries, incloent-hi IL-1ra, IL-10, el cortisol i el receptor soluble de TNF-α[20]. Després de córrer una marató, les concentracions plàsmiques de TNF-α (2,3$\times$), IL-1β (2,1$\times$), IL-6 (128$\times$) i la IL-10 (27$\times$) s'eleven immediatament després de la cursa. Però els augments dels receptors solubles del TNF-α (~2$\times$) i la IL-1ra (39$\times$) es produeixen 1-1,5 h després[21]. Per tant, com a conseqüència de l'exercici excèntric, es produeix també un augment de la circulació de citocines antiinflamatòries per respondre a la producció local de citocines proinflamatòries i així restringir la inflamació sistèmica.

L'exercici físic afecta tant la funció cel·lular com humoral del sistema immune. Amb l'exercici físic es produeix un augment del nombre de limfòcits T i B, i una disminució del quocient T *helper*/T supressor (CD4/CD8)[7]. Els canvis de les cèl·lules *natural killer* (NK) varien en funció de la intensitat i durada de l'exercici, canvis que són més acusats en els exercicis de llarga durada que no en els de curta durada[12].

En aquest context de demanda cel·lular i estrès, es produeix una atracció de cèl·lules inflamatòries al teixit muscular (fig. 2). A causa de la naturalesa global del sistema immune, aquests canvis locals tenen repercussions significatives en els limfòcits i les cèl·lules accessòries fora del teixit muscular[22], tot caracteritzant la resposta inflamatòria induïda per l'exercici en què s'origina infiltració de leucòcits i producció de citocines proinflamatòries[9,23]. Però a més, en un sentit més ampli de la repercussió sistèmica del dany muscular i la inflamació originat per l'exercici, cal tenir en compte que després d'un exercici intens i prolongat, es produeix una situació d'immunosupressió anomenada "finestra oberta", caracteritzada per una disminució de l'activitat de les cèl·lules NK, de les funcions dels neutròfils, dels limfòcits T i B i de la concentració d'IgA salival que pot prolongar-se aproximadament 24 h després de finalitzar l'exercici físic[24-28]. La gravetat dels danys i el curs temporal dels símptomes posteriors depenen tant de les condicions específiques de l'exercici com dels factors intrínsecs de l'individu.

Immunomoduladors

És una ajuda ergogènica, qualsevol substància o fenomen que millora el rendiment. En aquesta revisió ens centrarem concretament en el paper dels fàrmacs immunomoduladors com el glycophosphopeptical (AM3) i un factor nutricional amb un reconegut paper immunomodulador com és la glutamina.

Com a conseqüència del dany muscular i de la inflamació causada per l'exercici, s'originen alteracions i desajustaments del sistema immunològic, juntament amb la "resposta de fase aguda". Durant l'exercici intens i després, com ja hem comentat, es produeix un augment de les citocines proinflamatòries. Aquestes i altres citocines intervenen en una àmplia gamma d'esdeveniments metabòlics que afecten tots els sistemes orgànics en el cos[9,20,21,29].

Els immunomoduladors que es considera que són potencialment actius en la prevenció o la recuperació dels canvis del sistema immune associat amb l'activitat esportiva competitiva, inclouen immunoglobulines, glycophosphopeptical i la glutamina, aminoàcid no essencial però de gran importància en la recuperació i la regeneració muscular[7,8,30,31].

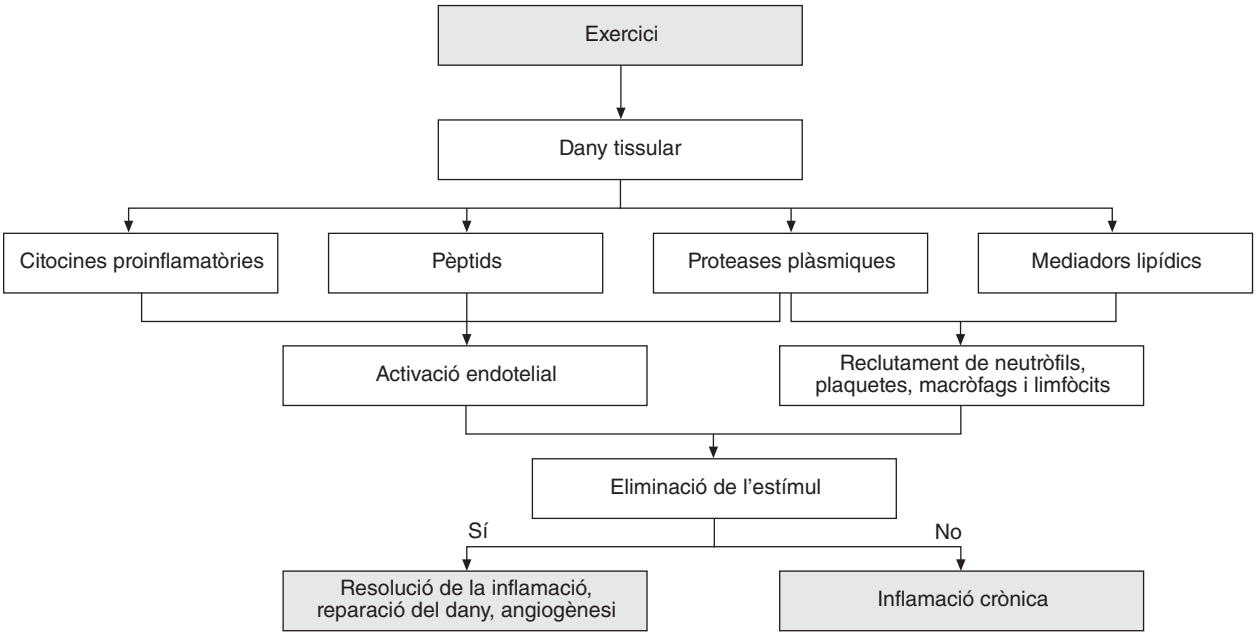


Figura 2 Mecanismes en la inflamació provocada per l'exercici.

Glycophosphopeptical (AM3)

L'AM3 és un immunomodulador disponible al mercat amb un perfil de baixa toxicitat; el seu ingredient actiu és un polisacàrid d'estructura composta, proteïna purificada de *Candida utilis,* que té una àmplia gamma d'efectes reguladors sobre la immunitat innata i adaptativa en ratolins i éssers humans[32,33].

L'AM3 inhibeix parcialment la producció del factor de necrosi tumoral (TNF-α) i modula la producció de citocines reguladores (IL-1, IL-2, IL-12)[32]. En conjunt, aquestes modulacions resulten un efecte net antiinflamatori. Recentment, nosaltres hem demostrat que l'AM3 és capaç de reduir i normalitzar la concentració sèrica d'enzims musculars en l'esport de competència intensa i prolongada[8,31]. Aquest efecte bioquímic s'associa a una reducció dels nivells de citocines proinflamatòries en aquests temes. A més, l'AM3 també mostra altres efectes immunomoduladors com l'estimulació dels macròfags i l'activitat d'NK, que poden ser beneficiosos en esportistes d'elit que són més susceptibles a les infeccions a causa de la immunodepressió crònica relacionada amb l'exercici i l'estrès[30,31,33]. En el nostre estudi hem posat de manifest que l'AM3 pot prevenir els augments en els nivells sèrics d'IL-6 induïts per l'exercici (cursa ciclista) (mesurament 4 h després de la cursa)[31]. A més, l'entrenament previ a la competició s'associa amb una reducció en els nivells de receptors solubles del TNF, mentre que la competició va generar un augment significatiu en els seus nivells, però sense un augment concomitant en el TNF-α. Per tant, l'ús potencial d'aquest immunomodulador en la prevenció dels desajustaments immunològics i el dany tissular associat a la pràctica esportiva intensa pot ser de gran utilitat. I l'ús d'aquests fàrmacs podria reduir les alteracions metabòliques, immunològiques i musculars associades a l'exercici físic intens i mantingut (fig. 3A i B).

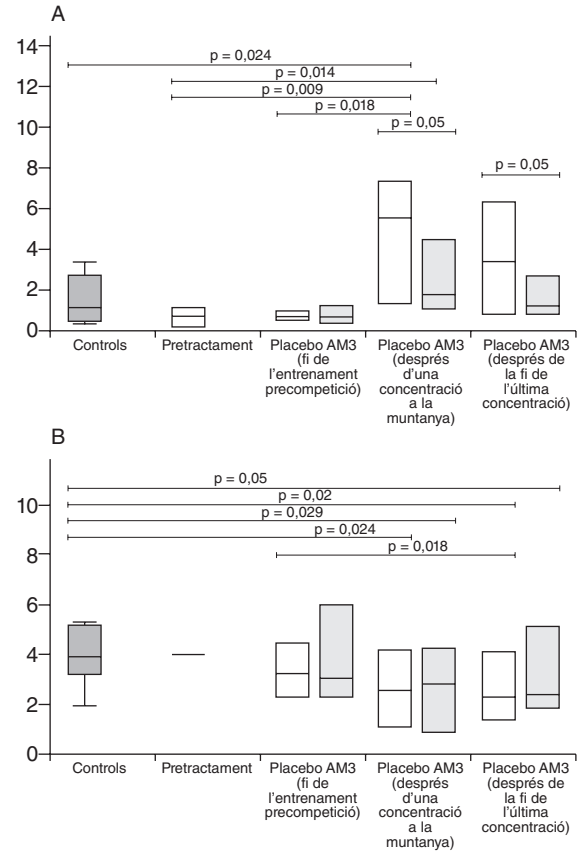


Figura 3 A) Canvis de la IL-6; B) TNF-α després d'una etapa de muntanya en ciclistes professionals tractats amb AM3 durant 90 dies.

Glutamina

La glutamina és un aminoàcid essencial que no promou el creixement muscular i fa disminuir la immunodepressió induïda per l'exercici[34]. El múscul esquelètic és el teixit més involucrat en la producció de glutamina, la qual cosa afecta la provisió de glutamina al sistema immune, per la qual cosa l'activitat dels músculs esquelètics pot influenciar directament el sistema immune. La glutamina augmenta els nivells plàsmics després d'un exercici a curt termini, però disminueix després d'un exercici prolongat i exigent[35,36], i és per això que s'ha formulat la hipòtesi que aquesta disminució en la disponibilitat de glutamina podria danyar la funció immune. La glutamina és un dels principals estimuladors de les *heat shock protein* (HSP), un complex de protecció cel·lular davant de danys determinats[37]. En aquest mateix sentit, Wischmeyer va fer una revisió[38] que va plantejar conceptes interessants sobre les HSP; la glutamina seria un regulador d'aquestes proteïnes de protecció cel·lular.

Els períodes d'entrenament molt intensos i prolongats es van associar amb una reducció crònica de les concentracions plàsmiques de glutamina i s'ha suggerit que això pot ser en part causant de la immunodepressió evident en molts atletes de resistència[37]. La concentració intramuscular de la glutamina és coneguda perquè es relaciona amb la velocitat de síntesi proteica neta[39]. Tanmateix, els mecanismes subjacents a aquests suposats efectes anabòlics de la glutamina encara s'han d'escatir. Es creu que la glutamina disminueix i atenua la resposta de citocines, probablement a través del factor NF-κB, és a dir, modula l'estímul inflamatori.

Amb l'exercici físic intens pot disminuir la taxa d'alliberament de glutamina del múscul esquelètic i/o augmentar la taxa d'absorció de la glutamina des d'altres òrgans o teixits que utilitzen glutamina (fetge, ronyons), la qual cosa limita la disponibilitat de glutamina per a les cèl·lules del sistema immune[40]. La glutamina neutralitza l'efecte catabòlic o de la destrucció del teixit cel·lular causat per l'estrès. Durant l'estrès, com ara l'originat per l'exercici, es produeix un augment de la concentració de cortisol en la sang, la qual cosa condueix a la proteòlisi de les proteïnes musculars i a un augment de l'alliberament de glutamina[40]. La glutamina té un paper fonamental en la recuperació muscular, en l'augment de massa muscular, força i recuperació[41]. A més, s'ha observat un augment d'L-alanina, L-citrul·lina, L-histidina i L-arginina, després de l'administració de L-glutamina, juntament amb un augment en la taxa d'aminoàcids ramificats (BCAA), la qual cosa en facilita l'absorció pels músculs, i alhora promou la recuperació i el creixement de noves fibres musculars[42]. Parry-Billings et al[43] han demostrat que la reducció en el nivell de glutamina *(in vitro)* per sota de 600 mmol/l s'associa amb

Taula 1 Raons per les quals és important aportar glutamina

- Manté o atenua la disminució de la seva concentració intracel·lular en el múscul
- Millora la síntesi proteïca i el balanç nitrogenerat
- Millora els paràmetres immunològics amb disminució del risc d'infeccions
- Preserva la integritat de la mucosa intestinal amb prevenció i/o reducció de translocació bacteriana
- Modifica la resposta inflamatòria endògena
- Promou la síntesi hepática de glutació de forma significativa, dosis dependent i és capaç de recuperar els nivells de glutació endògena mesurats
- Disminueix les complicacions inflamatòries postexercici
- Hi ha múltiples evidències de què millora la recuperació de l'esportista

reducció de la síntesi d'ARN, la producció d'IL-2, la síntesi d'immunoglobulina i la resposta proliferativa a mitògens en limfòcits, i una taxa de disminució de la fagocitosi en els macròfags.

Per tot el que s'ha comentat, i no estendre la discussió, sembla indubtable que la glutamina ajuda a mantenir un bon estat de salut (taula 1). És per això que el consum de suplements de glutamina pot ser beneficiós en la prevenció d'immunodepressió després de l'exercici, a més del seu possible paper en el foment dels processos anabòlics, incloent-hi glucogen muscular i síntesi de proteïnes. Ara bé, Antonio et al[44] han indicat que la ingestió a curt termini de glutamina no millora el rendiment en aixecament de pesos d'homes entrenats, i suggereixen que és indicat a llarg termini. Si que queda clar i ben estudiat que l'exercici intens durant períodes prolongats pot causar una disminució en els nivells sanguinis de glutamina, associada amb la fatiga i el sobreentrenament i altres estats catabòlics. En aquest sentit, Agostini i Biolo[45] indiquen que després de l'exercici es produeix una reducció de la disponibilitat de glutamina, per la qual cosa la glutamina pot ser considerada un marcador de sobreentrenament. Una disponibilitat adequada de glutamina pot contribuir a disminuir la inflamació i augmentar els beneficis per a la salut associats a l'entrenament òptim. Per tant, la suplementació amb glutamina pot millorar la immunocompetència sistèmica.

Conflicte d'interessos

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interessos.

Bibliografia

1. Pacheco L, Garcia-Tirado JJ. Sobre la aplicación de estiramientos en el deportista sano y lesionado. Apunts Med Esport. 2010;166:109-25.
2. Servicios Médicos Futbol Club Barcelona. Guía de práctica clínica de las lesiones musculares. Epidemiología, diagnóstico, tratamientos y prevención. Versión 4.5 (9 de febrero de 2009). Apunts Med Esport. 2009;164:179-203.
3. Cheung K, Hume P, Maxwell L. Delayed onset muscle soreness: treatment strategies and performance factors. Sports Med. 2003;33:145-64.
4. MacIntyre DL, Reid WD, McKenzie DC. Delayed muscle soreness. The inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. Sports Med. 1995;20:24-40.
5. Warren GL, Hayes DA, Lowe BM, Prior BM, Armstrong RB. Materials fatigue initiates eccentric contraction-induced injury in rat soleus muscle. J Physiol. 1993;464:477-89.
6. Gleeson MJ, Almey S, Brooks R, Cave A, Lewis, Griffiths H. Haematological and acute-phase responses associated with delayed-onset muscle soreness in humans. Eur J Appl Physiol. 1995;71:137-42.
7. Córdova A, Alvarez de Mon M. Inmunidad y deporte. Madrid: Gymnos; 2001.
8. Córdova A, Martin JF, Reyes E, Alvarez-Mon M. Protection against muscle damage in competitive sports players: the effect of the immunomodulator AM3. J Sports Sci. 2004;22: 827-33.
9. Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. Exerc Immunol Rev. 2005;11:64-85.
10. MacIntyre DL, Reid WD, Lyster DM, McKenzie DC. Different effects of strenuous eccentric exercise on the accumulation of neutrophils in muscle in women and men. Eur J Appl Physiol. 2000;81:47-53.
11. Stupka N, Tarnopolsky MA, Yardley NJ, Phillips SM. Cellular adaptation to repeated eccentric exercise-induced muscle damage. J Appl Physiol. 2001;91:1669-78.
12. Nguyen HX, Tidball JG. Interactions between neutrophils and macrophages promote macrophage killing of rat muscle cells in vitro. J Physiol. 2003;547:125-32.
13. Hamada K, Vannier E, Sacheck JM, Witsell AL, Roubenoff R. Senescence of human skeletal muscle impairs the local inflammatory cytokine response to acute eccentric exercise. FASEB J. 2005;19:264-6.
14. Cannon JG, St Pierre BA. Cytokines in exertion-induced skeletal muscle injury. Mol Cell Biochem 1998;179:159-67.
15. Malm C, Sjodin TL, Sjoberg B, Lenkei R, Renstrom P, Lundberg IE, et al. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. J Physiol. 2004;556:983-1000.
16. Peake JM, Suzuki K, Wilson G, Hordern M, Yamaya K, Nosaka K, et al. Exercise-induced muscle damage, plasma cytokines and markers of neutrophil activation. Med Sci Sports Exerc. 2005; 37:737-45.
17. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev. 2002;8:6-48.
18. Smith L, Anwar A, Fragen M, Rananto C, Johnson R, Holbert D. Cytokines and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. Eur J Appl Physiol. 2000;82:61-7.
19. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. Am J Physiol. 2003;285:433-7.
20. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol. 2005;98:1154-62.
21. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. J Physiol. 1999;515:287-91.
22. Bousquet J, Chanez P, Mercier J, Prefaut C. Monocytes, exercise, and the inflammatory response. Exerc Immunol Rev. 1996;2:35-44.

23. Marqueste T, Decherchi P, Messan F, Kipson N, Grélot L, Jammes Y. Eccentric exercise alters muscle sensory motor control through the release of inflammatory mediators. Brain Reseasch. 2004;1023:222-30.
24. Pedersen BK, Bruunsgaard H, Jensen M, Toft AD, Hansen H, Ostrowski K. Exercise and the immune system-influence of nutrition and ageing. J Sci Med Sport. 1999;2:234-352.
25. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function. Recent developments. Sports Med. 1999;27:73-80.
26. Akerstrom TC, Pedersen BK. Strategies to enhance immune function for marathon runners: what can be done? Sports Med. 2007;37:416-9.
27. Nieman DC. Marathon training and immune function. Sports Med. 2007; 37:412-5.
28. Gleeson M. Can nutrition limit exercise-induced immunodepression? Nutr Rev. 2006;64:119-31.
29. Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. Neurosci Biobehav Rev. 1995;19:439-45.
30. Córdova A, Alvarez-Mon M. El sistema inmune II: importancia de los inmunomoduladores en la recuperación del deportista. Arch Med Dep. 1999;70:155-65.
31. Córdova A, Monserrat J, Villa G, Reyes E, Álvarez-Mon M. Effects of AM3 (Inmunoferón®) on increased serum concentrations of interleukin-6 and tumour necrosis factor receptors I and II in cyclists. J Sport Sci. 2006;24:565-73.
32. Alvarez-Mon M, Miravitlles M, Morera J, Callol L, Alvarez-Sala JL. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 2005;127:1212-8.
33. Prieto A, Reyes E, Bernstein ED, Martinez B, Monserrat J, Izquierdo JL, et al. Defective natural killer and phagocytic activities in COPD are restored by glycophosphopeptical (Inmunoferón®). Amer J Respir Critical Care Med. 2001;163: 1578-83.
34. Fiel CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. Med Sci Sports Exerc. 2000;32: 377-88.
35. Gleeson M. Dosing and efficacy of glutamine supplementation in human exercise and sport training. J Nutr. 2008;138: 2045-9.
36. Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:58-64.
37. Kelly D, Wischmeyer PE. Role of L-glutamine in critical illness: new insights. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6: 217-22.
38. Wischmeyer PE. Glutamine and heat shock protein expression. Nutrition. 2002;18:225-8.
39. Bowtell JL, Gelly K, Jackman ML, Patel A, Simeoni M, Rennie MJ. Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. J Appl Physiol. 1999;86:1770-7.
40. Castell LM. Glutamine supplementation in vitro and in vivo, in exercise and in immunodepression. Sports Med. 2003;33: 323-45.
41. Welbourne TC. Increased plasma bicarbonate and growth hormone after an oral glutamine load. Am J Clin Nutr. 1995;61: 1058-61.
42. Kreider RB, Miriel V, Bertun E. Amino acid supplementation and exercise performance: proposed ergogenic value. Sports Med. 1993;16:190-209.
43. Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y, Blomstrand E, Brooks S, Williams C, et al. Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. Med Sci Sports Exerc. 1992;24:1353-8.
44. Antonio J, Sanders MS, Kalman D, Woodgate D, Street C. The effects of high-dose glutamine ingestion on weightlifting performance. J Strength Cond Res. 2002;16:157-60.
45. Agostini F, Biolo G. Effect of physical activity on glutamine metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:58-64.