

# Efecto de la suplementación con un donante de cisteína en el rendimiento muscular (Traducido al español)

L. C. LANDS,<sup>1,2</sup> V. L. GREY,<sup>2,3</sup> AND A. A. SMOUNTAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Division of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, and <sup>3</sup>Department of Biochemistry, McGill University Health Centre-Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada H3H 1P3*

Lands, L. C., V. L. Gray y A. A. Smountas. Efecto de la suplementación con un donante de cisteína en el rendimiento muscular. *J. Appl. Physiol* 87 (4): 1381-1385, 1999. — El estrés oxidativo contribuye a la fatiga muscular. GSH es el principal antioxidante intracelular, cuya biosíntesis depende de la disponibilidad de cisteína. Presumimos que la suplementación con un donante de cisteína a base de suero [Immunocal (HMS90)] diseñado para aumentar el GSH intracelular mejoraría el rendimiento. Veinte adultos jóvenes sanos (10 hombres, 10 mujeres) estudiaron la presupuestación y 3 meses después de la suplementación con Immunocal (20 g / día) o con caseína placebo. El rendimiento muscular se evaluó mediante pruebas de ciclo isocinético de pierna entera, midiendo la potencia máxima y la capacidad de trabajo de 30 s. El linfocito GSH se usó como marcador de tejido GSH. No hubo diferencias iniciales (edad, ht, wt, % de wt ideal, potencia máxima, capacidad de trabajo de 30 s). Datos de seguimiento sobre Se analizaron 18 sujetos (9 Immunocal, 9 placebo). Tanto la potencia máxima [ $13 \pm 3.5$  (SE)%,  $P < 0.02$ ] como la capacidad de trabajo de 30 s ( $13 \pm 3.7\%$ ,  $P < 0.03$ ) aumentaron significativamente en el grupo inmunológico, sin cambios ( $2 \pm 9.0$  y  $1 \pm 9.3\%$ ) en el grupo placebo. El GSH de linfocitos también aumentó significativamente en el grupo de Immunocal ( $35.5 \pm 11.04\%$ ,  $P < 0.02$ ), sin cambios en el grupo de placebo ( $-0.9 \pm 9.6\%$ ). Este es el primer estudio que demuestra que la suplementación prolongada con un producto diseñado para aumentar las defensas antioxidantes resultó en un mejor rendimiento volitivo. estrés oxidativo; ejercicio

---

EL ESTRÉS OXIDATIVO contribuye al desarrollo de la fatiga muscular (27). GSH es un antioxidante intracelular importante, cuya biosíntesis depende de la disponibilidad intracelular de cisteína (1). Trabajos previos han demostrado que la suplementación con N-acetilcisteína puede retrasar la aparición de fatiga muscular (26). Sin embargo, existen efectos adversos significativos con dicho tratamiento (18, 26), posiblemente relacionados con elevaciones en la cisteína extracelular (1, 24). La cisteína, en forma de restos de glutamiltina, entra más fácilmente en las células. Se ha demostrado que Immunocal, un suplemento oral a base de suero con una abundancia relativa de glutamiltina, aumenta las concentraciones intracelulares de GSH in vitro (5). Presumimos que si esto ocurriera in vivo, entonces la suplementación con Immunocal mejoraría el rendimiento muscular.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Veinte adultos jóvenes sanos (10 hombres, 10 mujeres) se inscribieron en el ensayo. Después de firmar el consentimiento informado, los sujetos fueron asignados aleatoriamente para tomar Immunocal (10 g / dosis dos veces al día) o una cantidad equivalente de caseína placebo durante 3 meses (5 hombres y 5 mujeres en cada grupo; Immunotec Research, Vaudreuil, PQ proporcionaron ambos Immunocal y placebo) . Los sujetos recibieron un recipiente que contenía un suministro para 30 días. Los sujetos regresaron cada mes para recargar su tratamiento. El cambio en el peso del bote se usó como un indicador

de cumplimiento. Tanto los sujetos como los investigadores principales no sabían qué suplemento se administraba hasta que el sujeto completara el ensayo.

Los sujetos fueron estudiados por la mañana, 3-4 h después de un desayuno estandarizado (1 vaso de leche baja en grasa, 2 rebanadas de pan tostado sin mantequilla con mermelada y 1 vaso de jugo). Los sujetos se sometieron a las mismas medidas al principio y al final del juicio. A los sujetos en pies con medias se les midió la altura en un estadiómetro, y se registró su peso mientras estaban ligeramente vestidos y de pie sobre una balanza electrónica. El peso también se expresó como un porcentaje del peso ideal para la altura y la edad (14). Los tríceps y el grosor del pliegue cutáneo subescapular se utilizaron para evaluar su porcentaje de grasa corporal (19). Los sujetos recibieron 10 ml de sangre extraída de una vena antecubital en una jeringa heparinizada para analizar la concentración de linfocitos GSH en cuatro ocasiones antes de cada sesión de ejercicio: dos veces, separadas por 2-3 h 2 días antes del estudio, y dos veces, separadas por 2- 3 h el día del estudio. La media de las cuatro mediciones se utilizó para la comparación previa y posterior a la suplementación. Los sujetos también completaron un cuestionario de actividad, que les pidió que recordaran su actividad en un día típico de la semana pasada (3). Brevemente, el cuestionario divide el día en segmentos entre comidas. El tiempo dedicado a la actividad moderada (p. Ej., Caminar) y vigorosa (p. Ej., Correr, andar en bicicleta) se calculó para cada período de tiempo, así como el porcentaje de tiempo de vigilia dedicado a estar activo.

La capacidad muscular se evaluó durante el ciclo isocinético (20, 23). Aunque un sprint isocinético de 30 s es principalmente glucolítico (25, 35), el trabajo total realizado durante el sprint se correlaciona fuertemente con la capacidad aeróbica, medida durante las pruebas de ergometría de ciclo progresivo (20, 23). La combinación de la capacidad de trabajo de sprint con la función pulmonar permite la predicción de la capacidad de trabajo máxima progresiva, mientras que la naturaleza corta de la prueba permite evaluar la contribución independiente de la función del músculo esquelético periférico a la limitación del ejercicio tanto en la salud como en la enfermedad ( 20, 22, 23). Un sprint isocinético de 30 s produce un flujo de electrolitos, generación de lactado y un mayor consumo de oxígeno (25), condiciones que deberían dar lugar a especies reactivas de oxígeno.

En un ciclo de diseño personalizado, que se ha descrito previamente (21), el sujeto hizo un esfuerzo total durante 30 s de ciclismo a 60 rpm. Durante el ciclo, la tensión en el puntal del eje del volante se controla continuamente a 200 Hz. Estos datos se analizan posteriormente para obtener la potencia máxima alcanzada.

(W) y el trabajo total logrado (kJ). Ambos valores se expresaron como un porcentaje de lo previsto, utilizando ecuaciones específicas de género en función de la edad y la altura (23).

Preparación de linfocitos. La sangre se diluyó en una cantidad igual de medio RPMI-1640, y la mezcla resultante

se colocó en un tubo que contenía 4 ml de Ficoll-Hypaque y se centrifugó a 400 g (1.400 rpm, IEC-7) durante 30 minutos. Las células en la interfaz (90% de linfocitos) se eliminaron por pipeta y se resuspendieron en 10 ml de RPMI-1640 a 4 ° C y se mantuvieron en hielo. La suspensión se centrifugó a 450 g (1.800 rpm) en una centrífuga a 4 ° C (IEC-PR6) durante 10 minutos. Después de eliminar el sobrenadante, el sedimento se lavó nuevamente en RPMI-1640 frío. El sedimento se resuspendió en 4 ml de 1 x PBS (pH 7,40), y se retiró una alícuota de 0,2 ml para recuento automático de células (Coulter S-plus JR). El recuento celular se usó para calcular el volumen de suspensión requerido para una alícuota de linfocitos  $1 \times 10^6$ .

Se centrifugaron alícuotas de volumen apropiado en tubos preenfriados a 500 g (800 rpm, Eppendorf 5402) durante 10 minutos a 4 ° C. Se retiró el sobrenadante y se resuspendió el sedimento en 970  $\mu$ l de agua destilada fría. A esto, se añadieron 30  $\mu$ l de ácido 5-sulfosalicílico (SSA) al 30% para obtener una concentración final de SSA al 0,9%, y la solución se incubó durante 15 min en hielo. La solución se centrifugó a 5.000 g (8.000 rpm, Eppendorf 5402) durante 10 minutos a 4 ° C. El sobrenadante se retiró y se almacenó a -70 ° C para su posterior análisis de GSH.

Análisis de CSH. El GSH total en el extracto de SSA al 0,9% se determinó mediante el método de reciclaje de glutatión reductasa de Tietze (33) adaptado para el espectrofotómetro Cobas Mira (Roche Diagnostics) (9). Brevemente, las pipetas Cobas Mira 210  $\mu$ l NADPH (0.3 mmol / l), 30  $\mu$ l

DTNB (6.0 mmol / l) y 95 µl de muestra, estándar, o 0.9% SSA en cubetas. Después de una incubación de 4 minutos a 37 ° C, se añaden 15 µl de glutatión reductasa (1,0 U / 100 µl) y la reacción se controla cada 24 s durante 12 minutos. En estas condiciones, el método es lineal para concentraciones de GSH entre 0.5 y 5 'lmola. El instrumento construye una curva de calibración analizando los estándares conocidos de GSH, y a partir de esto se evalúa la concentración de GSH de lo desconocido. La reproducibilidad de GSH a estas concentraciones es <2% (coeficiente de variación intraensayo). El valor medio de control de laboratorio (n = 7) es 1.31 pmol / 106 linfocitos, con un rango de 0.69-2.18 pmo1 / 106 linfocitos.

Análisis de los datos. El análisis estadístico se realizó utilizando Statistica 5.1 para Windows (Statsoft). Los datos se expresaron como medias  $\pm$  SE. Los datos de referencia de los grupos se compararon mediante pruebas t no emparejadas. Los cambios desde la línea base dentro de cada grupo se evaluaron mediante pruebas t emparejadas, y los cambios entre los grupos mediante pruebas t no emparejadas. Un valor de P <0.05 se consideró significativo.

## RESULTADOS

Al inicio del estudio, no hubo diferencias significativas en edad, altura, peso, porcentaje de peso corporal ideal o porcentaje de grasa corporal (Tabla 1). La potencia máxima de la pierna y el trabajo de 30 segundos no fueron significativamente diferentes al inicio del estudio, ni tampoco los niveles de GSH de linfocitos y el porcentaje de tiempo de vigilia dedicado a estar activo (Tabla 2).

Table 1. *Subject characteristics*

|                              | Supplemented     | Control          |
|------------------------------|------------------|------------------|
| Age, yr                      | 23.7 $\pm$ 1.20  | 23.7 $\pm$ 1.24  |
| Height, cm                   | 164.7 $\pm$ 2.75 | 169.0 $\pm$ 2.80 |
| Weight, kg                   | 69.1 $\pm$ 7.02  | 65.1 $\pm$ 2.66  |
| Percent ideal body weight, % | 106.0 $\pm$ 7.03 | 101.9 $\pm$ 3.03 |
| Percent body fat, %          | 21.9 $\pm$ 2.13  | 18.6 $\pm$ 2.08  |

Los valores son medias  $\pm$  SE; n = 9 sujetos / grupo. Los grupos suplementados y de control recibieron Immunocal (20 g / día) o caseína placebo, respectivamente.

Table 2. *Baseline parameters*

|                                     | Supplemented    | Control         |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Peak power, %predicted              | 96.4 $\pm$ 6.73 | 91.4 $\pm$ 2.64 |
| 30-s Work, %predicted               | 81.3 $\pm$ 6.22 | 79.0 $\pm$ 3.27 |
| GSH, pmol/106 lymphocytes           | 1.19 $\pm$ 0.10 | 1.45 $\pm$ 0.15 |
| Time spent in activity, %awake time | 49.7 $\pm$ 2.68 | 62.3 $\pm$ 5.78 |

Values are means  $\pm$  SE; 17 = 9 subjects/group.

Un sujeto con placebo se retiró del ensayo, citando dolores de cabeza en las primeras semanas. Un sujeto en Immunocal tuvo resultados de ejercicios de seguimiento que eran técnicamente inaceptables. Los resultados de los datos de seguimiento se informan para los 18 sujetos restantes. El grupo suplementado mostró aumentos significativos en ambas medidas de rendimiento muscular y niveles de GSH de linfocitos. No se observaron tales diferencias en el grupo de control, y las diferencias entre los grupos fueron todas significativas (Tabla 3, Fig. 1). El grupo suplementado también pasó más tiempo en actividad, mientras que no hubo cambios en el grupo control. Aunque el peso corporal no cambió significativamente en ninguno de los grupos, el grupo suplementado tuvo una disminución en su porcentaje de grasa corporal. Ambos grupos ingirieron -90% de su suplemento (Immunocal:  $91.9 \pm 5.8\%$ ; placebo:  $90.6 \pm 11.65\%$ ).

## DISCUSIÓN

Demostramos que la ingestión de Immunocal, a una dosis de 20 g / día, resultó en un aumento del 35.5% en las concentraciones de GSH de linfocitos circulantes. Al mismo tiempo, los sujetos suplementados pudieron generar más potencia para realizar más trabajo durante un esfuerzo máximo de 30 s. Los aminoácidos 'y-glutamyl pueden ser transportados a las células. En el caso de la glutamylcistina, esto puede aumentar efectivamente las concentraciones celulares de GSH (2)

Immunocal es un concentrado de proteína de suero bovino producido por una técnica indulgente patentada que involucra microfiltración y pasteurización de leche a baja temperatura. La proteína del suero consiste en varios compuestos, que incluyen albúmina, lactoferrina y a-lactalbúmina, que son ricos en residuos de cistina (la forma oxidada de la cisteína). La albúmina y la lactoferrina también son ricas en glutamylcistina, que se transporta fácilmente a las células, lo que lo convierte en un sustrato más fácilmente disponible para la biosíntesis de GSH (4, 5). Immunocal contiene un 2,5% de cistina, en comparación con un 0,3% de caseína.

Table 3. *Percent Change from baseline*

|                        | Supplemented             | Control         |
|------------------------|--------------------------|-----------------|
| Weight                 | $-1.0 \pm 0.57$          | $0.2 \pm 0.94$  |
| Percent body fat       | $-4.8 \pm 1.96^*t$       | $5.1 \pm 3.26$  |
| Peak power             | $13.3 \pm 3.48^{\circ}t$ | $1.6 \pm 3.00$  |
| 30-s Work              | $12.7 \pm 3.66^*t$       | $0.9 \pm 3.10$  |
| Lymphocyte GSH         | $35.5 \pm 11.04^*t$      | $-0.9 \pm 9.64$ |
| Time spent in activity | $13.7 \pm 5.59^*$        | $4.7 \pm 13.86$ |

\*Significantly different from baseline: percent body fat,  $P < 0.05$ ; peak power,  $P < 0.01$ ; 30-s work,  $P < 0.02$ ; lymphocyte GSH,  $P < 0.01$ ; time spent very active  $P < 0.01$ ; time spent in activity,  $P < 0.04$ . t Significantly different from control: percent body fat,  $P < 0.02$ ; peak power,  $P < 0.02$ ; 30-s work,  $P < 0.02$  lymphocyte GSH,  $P < 0.02$ .

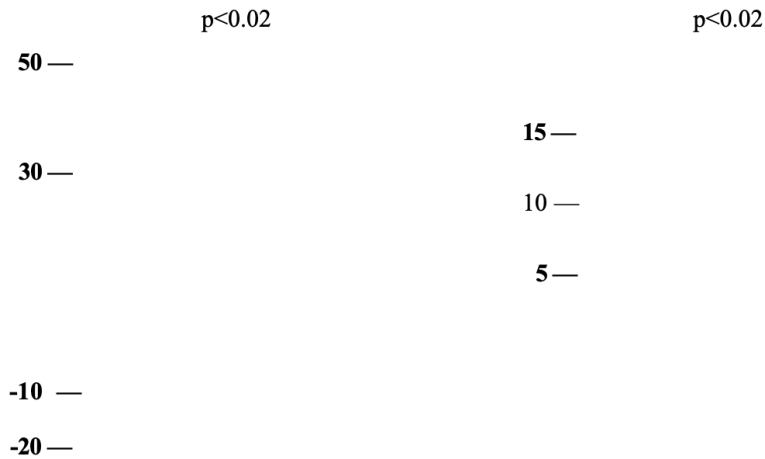


Fig. 1. Percent change from baseline in lymphocyte GSH levels (left) and predicted 30-s leg work capacity (right) in Immunocal (open bars) and control group (filled bars). Error bars, SE. Immunocal group was significantly different from baseline ( $P < 0.01$ ) and from control group ( $P < 0.02$ ) for lymphocyte GSH levels. Immunocal group was significantly different from baseline ( $P < 0.02$ ) and from control group ( $P < 0.02$ ) for 30-s work.

Utilizamos las concentraciones de GSH de linfocitos como un marcador de los niveles de GSH en los tejidos, ya que la evidencia de estudios en animales ha sugerido que esto podría rastrear los niveles de los tejidos, en respuesta al ácido L-2-oxotiazolidina-4-carboxílico, un precursor de cisteína y butionina. sulfoxi-mine, un inhibidor del primer paso limitante de la velocidad en la síntesis de GSH, 'y-glutamylcisteína sintasa. Aunque una pequeña prueba del ácido L-2-oxotiazolidina-4-carboxílico aumentó los niveles de GSH de los linfocitos, también dio lugar a elevaciones en la cisteína en plasma y efectos adversos (24). Aunque algunos pacientes se quejaron de hinchazón y náuseas ocasionales mientras tomaban Immunocal, no se observaron otras quejas. Este estudio, entonces, es la primera demostración de un suplemento oral bien tolerado que podría elevar efectivamente las concentraciones de GSH en los tejidos.

De mayor importancia son los hallazgos funcionales. Los sujetos en Immunocal pudieron generar mayor potencia y aumentaron la cantidad de trabajo que podían lograr durante un sprint de 30 s. Hemos demostrado previamente que la producción de trabajo isocinético de 30 s del músculo de la pierna es un factor significativo que contribuye al rendimiento progresivo del ejercicio en pacientes con fibrosis quística (20) y pacientes después del trasplante de pulmón (22), independientemente del efecto de insuficiencia pulmonar. También se han demostrado resultados similares en adultos sanos.

(23) La capacidad de realizar ejercicio tiene un impacto significativo en la calidad de vida (10). Nuestros resultados sugieren que las mejoras en el rendimiento volitivo que medimos en el laboratorio pueden tener un impacto directo en la capacidad funcional. En este sentido, es intrigante que los sujetos en Immunocal aumentaron el porcentaje de tiempo que pasaron siendo activos.

El estrés oxidativo se asocia con una contracción muscular extenuante, que conduce a la fatiga (8, 13, 15, 16, 28, 31). Sin embargo, como lo señalaron tanto Reid como sus colegas.

(26) y Sen (27), aunque los parámetros bioquímicos del estrés oxidativo pueden ser alterados por la suplementación, ha sido difícil demostrar una mejora en el rendimiento muscular. Los modelos animales de fatiga muscular han demostrado un efecto beneficioso del pretratamiento con N-acetilcisteína (29, 32). Reid y sus colegas fueron los primeros en demostrar que el tratamiento previo con N-acetilcisteína intravenosa podría aumentar la fuerza de salida del tibialis anterior en humanos cuando se estimula eléctricamente a la fatiga a bajas frecuencias. Un estudio reciente informó que el tiempo para el fracaso voluntario de la tarea (incapacidad para mantener el 80% de la presión transdiafragmática máxima mientras se respira contra una carga resistiva) en humanos sanos podría incrementarse mediante el uso de N-acetilcisteína intravenosa (34).

La N-acetilcisteína puede servir para mantener reservas adecuadas de GSH a través de varios mecanismos, incluido el suministro de cisteína para la biosíntesis de GSH y la eliminación directa de especies reactivas de oxígeno. Debido a que la N-acetilcisteína no cruza el sarcolema ni aumenta las concentraciones totales de GSH en la sangre, pero reduce la oxidación de GSH en la sangre después del ejercicio (28), es probable que los resultados de Reid y colaboradores (26)

se deban a la N-acetilcisteína efectos eliminadores de radicales libres. La prevención de la disfunción muscular inducida por radicales libres mediante la eliminación de radicales libres probablemente explica los resultados de estudios recientes en animales sobre la fatiga del diafragma.

(32) Sin embargo, otros efectos potenciales, como el flujo sanguíneo mejorado o el aumento del impulso respiratorio del sistema nervioso central, también podrían contribuir (12).

Desafortunadamente, la N-acetilcisteína se asocia con una serie de efectos adversos que le restan utilidad como ayuda ergogénica. Estos incluyen visión borrosa, disforia y molestias gastrointestinales. En el estudio de Travaline y colaboradores (34), cuatro sujetos fueron premedicados con difenhidramina y ranitidina para prevenir el desarrollo de efectos adversos.

El mecanismo o mecanismos exactos de cómo Immunocal mejoró el rendimiento muscular no está claro. El mecanismo más obvio sería un aumento en los niveles intracelulares de glutatión, lo que llevaría a una disminución de la disfunción muscular inducida por oxidantes. Nuestros pacientes aumentaron el porcentaje de tiempo dedicado a una actividad moderada a vigorosa, por lo que no puede excluirse un efecto central que conduzca a una mayor actividad y una mejor regulación neural de la función muscular. Muchos de los sujetos informaron una sensación de sentirse más enérgicos. Este sentimiento podría relacionarse con los mecanismos centrales, pero también podría relacionarse con una disminución del daño muscular por la protección antioxidante, ya que el dolor muscular y la permeabilidad del sarcolema se han relacionado con el estrés oxidativo (30). Nuestro cuestionario de actividad nos proporciona el tiempo dedicado a la actividad, pero no describe cómo se empleó ese tiempo. Sin embargo, esta actividad mejorada podría haber llevado a un efecto de entrenamiento.

Los sujetos tratados con Immunocal tuvieron una disminución en su porcentaje de grasa corporal mientras mantenían su peso. Aunque este resultado parece casi demasiado bueno para ser cierto, en sujetos sanos las concentraciones plasmáticas de cisteína y glutamina han pronosticado los cambios posteriores en la masa corporal magra (17). En pacientes con trastornos de emaciación, como el cáncer y las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana, estos valores se reducen temprano, precediendo a la caquexia manifiesta (7, 11). Los cambios bioquímicos observados en los trastornos de desgaste han llevado al concepto de un síndrome de quiste bajo (e) ine-glutamina. En este modelo, el catabolismo hepático de quiste (e) -ina a sulfato conduce a la generación de iones de hidrógeno, que eliminan el bicarbonato a través de la amortiguación. Se requiere bicarbonato para el primer paso de limitación de velocidad en la conversión de amonio en urea. La eliminación de bicarbonato comió la conversión de amoníaco en glutamina, conservando así el nitrógeno en el grupo de aminoácidos.

Nuestros resultados son consistentes con este modelo de metabolismo de cisteína. El cambio en el estado redox resultante del aumento de las reservas de glutatión también podría alterar la expresión génica para promover el crecimiento muscular (6). Esto sugiere que la suplementación con un donante de cisteína puede influir favorablemente en la composición corporal para aumentar la masa muscular. No creemos que los cambios que vimos en la composición corporal y la función muscular se debieran simplemente al aumento de la ingesta de proteínas, ya que el grupo suplementado con caseína no demostró estos cambios.

En conclusión, la suplementación de adultos jóvenes sanos con un suplemento oral a base de suero aumentó las concentraciones de linfocitos GSH, al tiempo que aumentó el rendimiento muscular en estos sujetos. Además de su potencial como ayuda ergogénica, dicha suplementación puede tener un beneficio particular en pacientes con afecciones inflamatorias persistentes.



Esta investigación fue apoyada en parte por la Fundación Canadiense de Fibrosis Quística e Immunotec Research, Inc. L.C. Lands es un investigador clínico con el Fonds de la Recherche en Sante du Quebec.

Dirección para solicitudes de reimpresión y otra correspondencia: L. C. Lands, Medicina Respiratoria, Montreal Children's, Hospital, Rm. D-380, 2300 Tupper St., Montreal, Quebec, Canadá H3H 1P3 (Correo electrónico: larrylands@muhc.mcgill.ca).

Recibido el 28 de octubre de 1998; aceptado en forma final el 7 de junio de 1999.

## REFERENCES

1. **Anderson, M. E.** Glutathione and glutathione delivery compounds. *Adv. Pharmacol.* 38: 65-78, 1997.
2. **Anderson, M. E., and A. Meister.** Transport and direct utilization of gamma-glutamylcyst(e)ine for glutathione synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80: 707-711, 1983.
3. **Boucher, G. P., L. C. Lands, J. A. Hay, and L. Hornby.** Activity levels and the relationship to lung function and nutritional status in children with cystic fibrosis. *Am. J. Phys. Med. Rehab.* 76: 311-315, 1997.
4. **Bounous, G., G. Batist, and P. Gold.** Immunoenhancing property of dietary whey protein in mice: role of glutathione. *Clin. Invest. Med.* 12: 154-161, 1989.
5. **Bounous, G., and P. Gold.** The biological activity of undenatured dietary whey proteins: role of glutathione. *Clin. Invest. Med.* 14: 296-309, 1991.
6. **Burdon, R. H.** Superoxide and hydrogen peroxide in relation to mammalian cell proliferation. *Free Radic. Biol. Med.* 18: 775-794, 1995.

7. **Droge, W., and E. Holm.** Role of cysteine and glutathione in HIV infection and other diseases associated with muscle wasting and immunological dysfunction. *FASEB J.* 11: 1077-1089, 1997.
8. **Gohill, K., C. Viguie, W. C. Stanley, G. A. Brooks, and L. Packer.** Blood glutathione oxidation during human exercise. *J. Appl. Physiol.* 64: 115-119, 1988.
9. **Grey, V. L., V. G. Kramer, and L. C. Lands.** The determination of oxidised and reduced glutathione in circulating lymphocytes Using the Cobas Mira S (Abstract). *Clin. Biochem.* 31: 301, 1998.
10. **Guyatt, G. H., L. B. Berman, M. Townsend, S. O. Pugsley, and L. W. Chambers.** A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 42: 773-778, 1987.
11. **Hack, V., D. Schmid, R. Breitkreutz, C. Stahl-Henning, P. Drings, R. Kinscherf, F. Taut, E. Holm, and W. Droge.** Cystine levels, cystine flux, and protein catabolism in cancer cachexia, HIV/SIV infection, and senescence. *FASEB J.* 11: 84-92, 1997.
12. **Harrison, P. M., J. A. Wendon, A. E. Gimson, G. J. Alexander, and R. Williams.** Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl. J. Med.* 324: 1852-1857, 1991.
13. **Jackson, M. J., R. H. T. Edwards, and M. C. H. Symons.** Electron spin-resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim. Biophys. Acta* 847: 185-190, 1985.
14. **Jette, M., S. Hendricks, D. Kroetsch, H. Nielsen, P. Soucy, and P. Verdier.** *Guide for Anthropometric Measurements of Canadian Adults.* Ottawa, ON: Health-Welfare Canada, 1992.
15. **Ji, L. L., A. Katz, R. Fu, M. Griffiths, and M. Spencer.** Blood Glutathione status during exercise: effect of carbohydrate supplementation. *J. Appl. Physiol.* 74: 788-792, 1993.
16. **Kanter, M. M., L. A. Nolte, and J. O. Holloszy.** Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J. Appl. Physiol.* 74: 965-969, 1993.
17. **Kinscherf, R., V. Hack, T. Fischbach, B. Friedmann, C. Weiss, L. Edler, P. Bartsch, and W. Droge.** Low plasma Glutamine in combination with high glutamate levels indicate risk for loss of body cell mass in healthy individuals: the effect of N-acetyl-cysteine. *J. Mol. Med.* 74: 393-400, 1996.
18. **Koch, S. M., A. A. Leis, D. S. Stokic, F. A. Khawli, and M. B. Reid.** Side effects of intravenous N-acetylcysteine (Abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149: A321, 1994.
19. **Lands, L. C., C. Gordon, O. Bar-Or, C. J. Blimkie, R. M. Hanning, N. L. Jones, L. A. Moss, C. E. Webber, W. M. Wilson, and G. J. Heigenhauser.** Comparison of three techniques for body composition analysis in cystic fibrosis. *J. Appl. Physiol.* 75: 162-166, 1993.
20. **Lands, L. C., G. J. Heigenhauser, and N. L. Jones.** Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis. *Clin. Sci.* 83: 391-397, 1992.
21. **Lands, L. C., L. Hornby, G. Desrochers, T. Iler, and G. J. Heigenhauser.** A simple isokinetic cycle for measurement of leg muscle function. *J. Appl. Physiol.* 77: 2506-2510, 1994.
22. **Lands, L. C., A. A. Smountas, G. Messiano, L. Brosseau, H. Shennib, M. Charbonneau, and R. Gauthier.** Maximal exercise capacity and peripheral skeletal muscle function following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 18: 113-120, 1999.



23. **Makrdies, L., G. J. Heigenhauser, N. McCartney, and N. L. J o n e s .**  
Maximal short term exercise capacity in healthy subjects  
aged 15-70 years. *Clin. Sci. Lond.* 69: 197-205, 1996.
24. **Porta, P., S. Aebi, K. Summer, and B. H. Lauterburg.**  
L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid, a cysteine prodrug: pharma-cokinetics  
and effects on thiols in plasma and lymphocytes in humans. *J. Pharmacol.*  
*Exp. Them:* 257: 331-334, 1991.
25. **Putman, C. T., N. L. Jones, L. C. Lands, T. M. Bragg, M. G.**  
**Hollidge-Horvat, and G. J. Heigenhauser.** Skeletal muscle pyruvate  
dehydrogenase activity during maximal exercise in humans. *Am. J. Physiol.*  
269 (*Endocrinol. Metab.* 32): E458-E68, 1995.
26. **Reid, M. B., D. S. Stokic, S. M. Koch, F. A. Khawli, and A. A. L e i s .** N -  
acetylcysteine inhibits muscle fatigue in humans. *J.*  
*Can. Invest* 94: 2468-2474, 1994.