



Endogener Mangel an Glutathion als wahrscheinlichste Ursache für schwere Manifestationen und Tod bei COVID-19-Patienten

Alexey Polonikov*

Zitat: <https://dx.doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00288>

Read Online Original Artikel

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Zusammenfassung: Höhere Raten von schweren Erkrankungen und Todesfällen durch die Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) bei älteren Menschen und solchen, die Komorbiditäten aufweisen, legen nahe, dass alters- und krankheitsbedingte biologische Prozesse diese Personen empfindlicher machen für Umweltstressfaktoren, einschließlich infektiöser Erreger wie das Coronavirus SARS-CoV-2. Insbesondere die gestörte Redox-Homöostase und der damit verbundene oxidativer Stress scheinen wichtige biologische Prozesse zu sein, die für eine erhöhte individuelle Anfälligkeit gegenüber verschiedenen Umweltbelastungen verantwortlich sein können. Ziel dieses Standpunktes ist es, (1) die entscheidende Rolle von Glutathion bei der Beurteilung der individuellen Reaktion auf die Infektion und Pathogenese (2) von COVID-19 und die Durchführbarkeit des Einsatzes von Glutathion als Mittel zur Behandlung und Prävention der COVID-19-Krankheit zu begründen. Die Hypothese, dass Glutathionmangel die plausibelste Erklärung für schwere Manifestation und Tod bei COVID-19-Patienten ist, basiert auf der Grundlage einer umfassenden Literaturanalyse sowie Beobachtungen. Die Hypothese klärt die Fragen der epidemiologischen Daten über die Risikofaktoren auf, die schwerwiegende Erscheinungsbilder von COVID-19-Infektion sowie das hohe Sterberisiko und eröffnet echte Chancen für eine wirksame Behandlung und Prävention der Krankheit.

Das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) breitet sich weiter über den gesamten Globus aus, immer mehr Menschen sind davon betroffen; daher ist die Entwicklung von wirksamen Mitteln für Krankheitsvorbeugung und -behandlung notwendig. Die überwältigende Mehrheit der mit SARS-CoV-2 infizierten Menschen hat einen asymptomatischen, leichten oder mittelschweren Krankheitsverlauf und nur 14% und 5% der Patienten entwickelten eine entsprechend schwere bzw. kritische Erkrankung.¹ Höhere Raten schwerer Erkrankungen und Todesfälle durch die COVID-19-Infektion bei älteren Menschen und solchen, die Komorbiditäten aufweisen, deuten darauf hin, dass alters- und krankheitsbedingte biologische Prozesse diese Personen empfindlicher für Umweltbelastungen und Stressfaktoren einschließlich infektiöser Erreger wie Coronavirus SARS-CoV-2 machen. Insbesondere die gestörte Redox-Homöostase und der damit verbundene oxidative Stress scheinen wichtige biologische Prozesse zu sein, die möglicherweise für eine erhöhte individuelle Anfälligkeit für verschiedene Umweltbelastungen verantwortlich sein können.

Oxidativer Stress ist ein unspezifischer pathologischer Zustand, der ein Ungleichgewicht widerspiegelt zwischen der gestiegenen Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und der Unfähigkeit der biologischen Systeme, die reaktiven Zwischenprodukte zu entgiften oder die daraus resultierenden Schäden zu reparieren.² Vor allem ist ROS sehr eng mit dem Altern verbunden, weil es eine Stressreaktion auf altersabhängige Schäden herbeiführt.³

Die zunehmende Evidenz bestätigt die Auffassung, dass oxidativer Stress und damit einhergehende Entzündungen, als Folge einer erhöhten Produktion von ROS und/oder einer verminderten antioxidativen Abwehr resultieren, zur Pathogenese verschiedener chronischer Krankheiten beitragen,⁴ einschließlich Diabetes sowie Herz-Kreislauf und Atemwegserkrankungen, die bekanntermaßen das Risiko für schwere Erkrankungen und Tod bei COVID-19-Patienten erhöhen.⁵ Es ist auch bekannt, dass die virusbedingte Modulation der antioxidativen Reaktion des Wirts,

ein entscheidender Faktor für den Verlauf verschiedener Viruserkrankungen ist.⁶

In diesem Zusammenhang ist das antioxidative Abwehrsystem, als Schutz vor oxidativem Stress, von großem Interesse im Zusammenhang mit dem Verständnis der Mechanismen, die einer unspezifischen Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber infektiösen Erregern zugrunde liegen.

Glutathion (ein Tripeptid, bestehend aus Cystein, Glycin und Glutamat) ist das am häufigsten vorkommende Antioxidans mit Molekulargewicht das eine entscheidende Rolle bei der antioxidativen Abwehr gegen oxidative Schädigung von Zellen durch ROS spielt, es ist auch an der Regulierung verschiedener Stoffwechselfvorgänge beteiligt die für die Homöostase erforderlich sind.⁷

Die Erhaltung der höchsten (millimolaren) Konzentrationen von reduziertem Glutathion (GSH) in den meisten Zelltypen unterstreicht seine vitale und multifunktionale Rolle in der Steuerung verschiedener biologischer Prozesse wie die Entgiftung von fremden und endogenen Verbindungen, Proteinfaltung, Regeneration der Vitamine C und E, Erhaltung der mitochondrialen Funktion, antivirale Abwehr, Regulation der Zellproliferation, Apoptose und Immunantwort.⁷

Trotz einer Reihe von Publikationen, in denen über positive Auswirkungen von Glutathion auf die menschliche Gesundheit berichtet wird, wird die Schlüsselrolle dieses starken Antioxidans in der menschlichen Physiologie und Pathologie sowie in der klinischen Anwendung nach wie vor unterschätzt.

Das Ziel dieses Standpunktes ist es, (1) die entscheidende Rolle von Glutathion bei der Bestimmung der individuellen Ansprechbarkeit auf COVID-19 Infektions- und Krankheitspathogenese und (2) die Durchführbarkeit der Verwendung von Glutathion als Behandlungsmittel und Prävention der Krankheit COVID-19 aufzuzeigen und zu begründen.



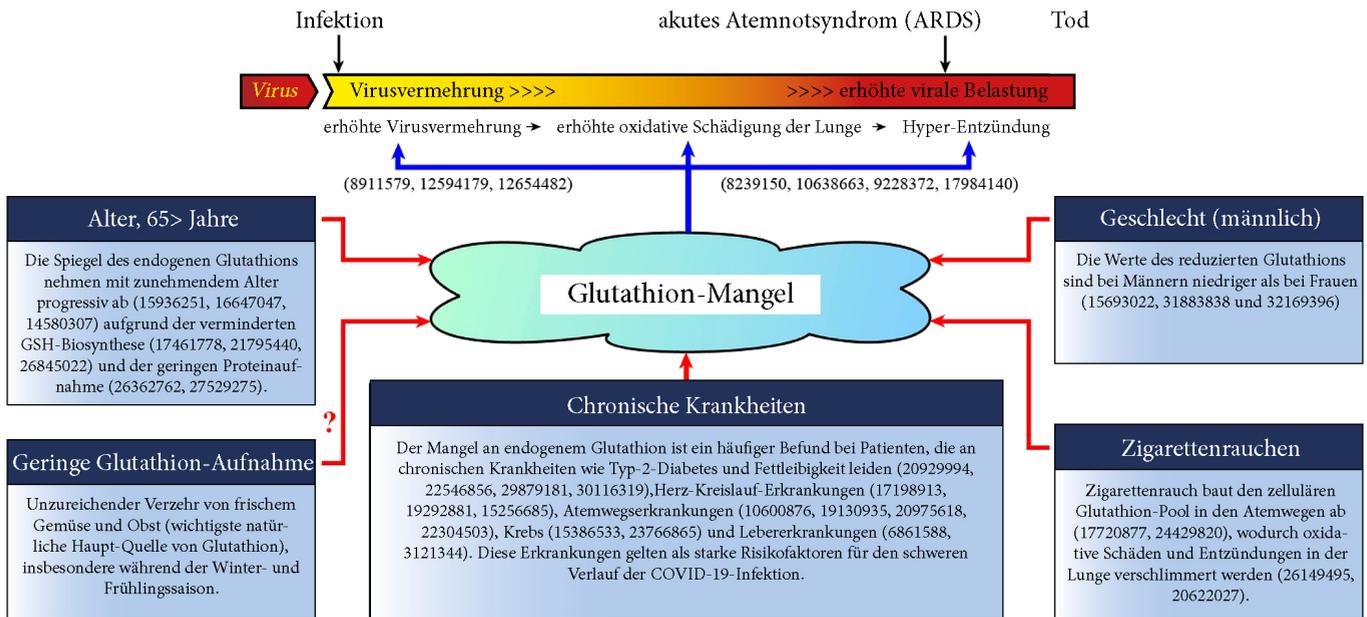


Abbildung 1. Faktoren, die für den endogenen Glutathionmangel verantwortlich sind, und die Mechanismen, durch die dieser Mangel zur COVID-19 Pathogenese und deren Folgen beitragen kann. Das untere Ende der Abbildung zeigt, dass die Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Infektion mit einer Reduzierung/ Mangel an intrazellulärem Glutathion verbunden sind. Der obere Teil der Abbildung zeigt die potenziellen Mechanismen, durch die der Glutathionmangel klinische Manifestationen und Ergebnisse bei der COVID-10-Krankheit beeinflussen könnte. Die Zahlen in Klammern bezeichnen PubMed-Referenzen (PMID).

■ VERSCHLIMMERT DER GLUTATHIONMANGEL DIE COVID-19-PROGNOSE DURCH RISIKO FAKTOREN?

Zahlreiche Studien berichten, dass endogener Glutathion Mangel, der auf eine verminderte Biosynthese zurückzuführen ist und/oder zunehmender GSH-Abbau, einen bedeutenden Faktor zur Pathogenese diverser Krankheiten darstellt, bedingt durch Mechanismen mit oxidativem Stress und Entzündung. Abb. 1 fasst die häufigsten Ursachen zusammen, die für den endogenen Glutathionmangel verantwortlich sind, sowie die Mechanismen, durch die dieser Mangel zur Pathogenese der schweren COVID-19-Erkrankung beitragen kann.

Das Alter ist ein bekannter Risikofaktor für schwere Erkrankungen, Komplikationen und Tod durch COVID-19-Infektion.⁸ Interessanterweise zeigen Tier- und Humanstudien, dass die Werte des endogenen Glutathions mit zunehmendem Alter progressiv abnehmen. Dadurch werden Zellen bei älteren Menschen anfälliger für durch verschiedene Umweltfaktoren verursachte oxidative Schäden, im Vergleich zu jüngeren Personen. Komorbidität gilt als einer der hauptverantwortlichen Risikofaktoren für die schlechte Prognose bei COVID-19-Patienten.⁵ Interessanterweise haben sowohl Personen mit chronischen Krankheiten als auch Personen mit einer sich verschlechternden Prognose von COVID-19 einen endogenen Glutathionmangel. Dies bedeutet, dass ein verringerter Glutathionspiegel bei COVID-19-Patienten mit chronischen Krankheiten ein auslösender Faktor sein könnte, der die Redox-Homöostase in Richtung oxidativen Stress verschiebt. Dadurch wird die Lungenentzündung verschlimmert und es kommt zu akuten Atemnotsyndrom (ARDS), Multiorganversagen und Tod.

Die geschlechtsspezifische COVID-19 Mortalität ist eine der häufigsten epidemiologischen Erkenntnisse rund um den Globus,⁹ was auf einen Geschlechtsunterschied bei der Anfälligkeit für schwere Erkrankungen hindeutet. Es wurde beobachtet, dass Männer signifikant häufiger unter schweren Auswirkungen einer COVID-19-Infektion leiden und eine höhere Sterblichkeitsrate als Frauen aufweisen.⁹ Darüber hinaus haben Männer niedrigere Plasmaspiegel an reduziertem Glutathion (GSH) als Frauen, was

Männer anfälliger für oxidativen Stress und Entzündungen macht.

Rauchen gilt ebenfalls als Risikofaktor für schwere Komplikationen und Tod durch COVID-19.¹⁰

Es ist bekannt, dass Zigarettenrauch den zellulären Glutathion-Pool in den Atemwegen reduziert und oxidative Schäden und Entzündungen in der Lunge verschlimmert, was wahrscheinlich der Grund dafür ist, dass Raucher mit COVID-19 mehr intensiv medizinische Behandlung benötigen.

Ernährungsfaktoren können auch zu endogenen Glutathionmangel bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung beitragen. Insbesondere der unzureichende Verzehr von frischem Gemüse und Obst, natürlichen Glutathionquellen, scheint ein wichtiger, aber noch nicht etablierter Risikofaktor zu sein, der für den Glutathionmangel bei Patienten mit schwerer COVID-19-Erkrankung verantwortlich ist. Somit könnte der Zusammenhang zwischen Risikofaktoren, schwerwiegenden Symptomen und Tod bei COVID-19-Patienten auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen sein, den Glutathionmangel.

■ WAS IST DIE HAUPTURSACHE FÜR SCHWERE COVID-19-ERKRANKUNG: GLUTATHION ODER VITAMIN D MANGEL?

Die neue Hypothese, dass Vitamin-D-Mangel (VD) für schwere Verlaufsformen und Tod bei COVID-19-Patienten verantwortlich ist, wurde aufgestellt¹¹ und wird in der wissenschaftlichen Gemeinschaft aktiv diskutiert. Mehrere Studien berichteten, dass der Glutathionspiegel positiv mit dem aktiven Vitamin D korreliert.^{12,13} Es wurde auch festgestellt, dass niedrigere L-Cystein-Konzentrationen (ein Vorläufer des GSH) und GSH mit einem niedrigen Vitamin D-bindende Protein (VDBP) und VD bei T2D-Patienten korrelieren.¹⁴

Es ist bekannt, dass eine L-Cystein-Supplementierung den GSH-Status durch Hochregulierung der Expression von VDBP, Vitamin D-25-Hydroxylase und Vitamin-D-Rezeptor verbessert und dadurch den Vitamin-D-Spiegel erhöht und die entzündlichen Biomarker bei diabetischen Ratten verringert.¹⁵

Interessanterweise hat eine kürzlich durchgeführte experimentelle Studie¹⁶ gezeigt, dass ein GSH-Mangel und der damit verbundene erhöhte oxidative Stress die regulatorischen Gene von Vitamin D epigenetisch verändert, mit dem Ergebnis, dass die unterdrückte Genexpression die VD-Biosynthese verringert und letztlich zu einem sekundären Mangel an Vitamin D führt. Es ist wichtig anzumerken, dass die Wiederauffüllung von GSH durch eine L-Cystein-Behandlung die Methyltransferasen der epigenetischen Enzyme günstig veränderte und die Expression von VD-Metabolismus-Genen erhöhte. Diese Studie liefert wichtige Informationen darüber, dass Glutathion wesentlich für die Kontrolle der endogenen Vitamin-D-Biosynthese ist und zeigt den potenziellen Nutzen der GSH-Behandlung durch Reduzierung des Vitamin-D-Mangels.

Zusammengenommen deuten diese Befunde darauf hin, dass Glutathionmangel und nicht Vitamin-D-Mangel die Hauptursache für biochemische Anomalien ist, einschließlich der verminderten Biosynthese von Vitamin D, und, dass es verantwortlich ist für schwere Krankheitsverläufe und Tod bei COVID-19 Patienten.

ANTIVIRALE, ENTZÜNDUNGSEHMENDE UND ANTIKOAGULIERENDE EIGENSCHAFTEN VON GLUTATHION

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass höhere Glutathionspiegel die Reaktionsfähigkeit einer Person auf Virusinfektionen verbessern. Insbesondere ist bekannt, dass Glutathion die Immunzellen des Wirts durch seinen antioxidativen Mechanismus schützt, sowie verantwortlich für die optimale Funktion einer Vielzahl von Zellen ist, die Teil der Immunsystems sind. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass es Beweise gibt, dass Glutathion die Replikation (Nachbildung) verschiedener Viren in verschiedenen Stadien des viralen Lebenszyklus verhindert (Abb. 1), und diese antivirale Eigenschaft von GSH scheinen die Vermehrung der viralen Belastungen und die anschließende massive Freisetzung von Entzündungszellen in die Lunge ("Zytokinsturm") vorzubeugen. Die antivirale Aktivität von Glutathion wurde in einer Studie von De Flora et al.¹⁷ nachgewiesen, die zeigte, dass eine 6-monatige präventive Verabreichung von N-Acetylcystein (NAC, Glutathion

Vorläufer) das Auftreten einer klinisch offensichtlichen Grippe und grippeähnlichen Fällen, insbesondere bei älteren Menschen mit hohem Risiko, erheblich reduzierte. Darüber hinaus wurden pathophysiologische Bedingungen wie Lungenzellschäden und Entzündungen bei Patienten mit schwerem ARDS, als die Ziele der NAC-Behandlung identifiziert. Insbesondere wurde festgestellt, dass der Mangel an reduziertem Glutathion in der Alveolarflüssigkeit bei ARDS-Patienten die Schädigung der Lungenzellen durch ROS/oxidativen Stress und Entzündungen verstärkt, und diese Schädigung könnte durch die Verabreichung von NAC wirksam verhindert und behandelt werden. (Abb. 1) Der Glutathionmangel könnte auch die erhöhte Aktivierung des von Willebrand-Faktors fördern, der die Koagulopathie bei COVID-19 Patienten verursacht.

GLUTATHIONMANGEL VERSCHLIMMERT COVID-19-KRANKHEIT: MEINE BEOBACHTUNGEN

Die Kursk State Medical University war an einem Projekt zur Genetik der Redox-Homöostase bei Typ-2-Diabetes (T2D) seit Dezember 2016, beteiligt. Im April 2020 wurde bei vier Patienten aus der Kontrollgruppe bestätigt, dass sie COVID-19 haben. Patienten mit mittelschwerer und schwerer COVID-19-Erkrankung hatten niedrigere Glutathionwerte, jedoch ein höheres ROS und ROS/GSH-Verhältnis im Plasma als Patienten mit leichter Erkrankung, dies weist eindeutig auf einen Glutathionmangel sowie auf Anzeichen von oxidativem Stress bei Patienten mit schweren Krankheitsbildern hin.

Tabelle 1. Klinische und Labormerkmale von vier COVID-19-Patientena

Fälle	Schwere der Krankheit	BMI, kg/m ² / Familiengeschichte (FG)	Tag des klinischen Beginns nach Kontakt mit dem infizierten Patienten	Klinische Symptome	Tag, an dem die Symptome verschwanden	Parameter des Redox-Status, µmol/L ^b
1. weiblich M. (Alter 34)	mild	23.8	8	Fieber 38° C, leichte Myalgie	6	GSH, 0.712; ROS, 2.075; ROS/GSH-Ratio, 2,9
2. weiblich P. (Alter 47)	mild	21.0	10	Fieber 37,3 C, leichte Müdigkeit	4	GSH, 0.933; ROS, 1,143; ROS/GSH-Ratio, 1,2
3. weiblich C. (Alter 44)	schwer	22.5, FG = Diabetes	4	tägliches Fieber zwischen 37,1 und 38,5 °C, trockener Husten, Heiserkeit, signifikante Myalgie und Müdigkeit (Röntgenbefund einer Lungentzündung)	immer noch krank, 24 Krankheitsstag (03.05.2020)	GSH, 0.079 (!); ROS, 2,73; ROS/GSH-Ratio, 34,6 (!)
4. weiblich R. (Alter 56)	mäßig bis schwer	33.0, FG = Diabetes	7	Fieber bis zu 39 °C, starker trockener Husten, Atemnot, erhebliche Müdigkeit und Tachykardie (Röntgenbefund einer Lungentzündung)	16	GSH, 0.531; ROS, 3.677 (!); ROS/GSH ratio, 6,9 (!)

^a In allen 4 Fällen handelte es sich um Nichtraucher ohne eine Vorgeschichte chronischer Erkrankungen. Eine COVID-19-Infektion wurde in allen Fällen durch einen PCR-Test bestätigt.
^b Die Parameter wurden 2 Monate vor der Infektion der Patienten mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 gemessen.

Bemerkenswert ist, dass nur noch der Patient mit einer schweren Erkrankung und einem deutlichen Glutathionabfall schwer erkrankt ist, während sich die anderen Patienten mit hohen/mittleren GSH-Werten erholt haben.

HYPOTHESE

Endogener Glutathionmangel scheint ein entscheidender Faktor bei der SARS-CoV-2-induzierten oxidativen Schädigung der Lunge zu sein und verstärkt diese zusätzlich, mit dem Ergebnis, dass es zu schwerwiegenden Auswirkungen wie akutes Atemnotsyndrom, Multiorganversagen und Tod bei COVID-19-Patienten führt. Berücksichtigt man die antivirale Aktivität von GSH, scheinen Personen mit Glutathionmangel eine höhere Anfälligkeit für eine unkontrollierte Vermehrung des SARS-CoV-2-Virus zu haben und leiden dadurch unter einer zunehmenden Viruslast. Der Schweregrad der klinischen Ausprägungen bei COVID-19-Patienten wird offenbar durch den Grad der gestörten Redox-Homöostase bestimmt, die auf den Mangel an reduziertem Glutathion und eine erhöhte ROS-Produktion zurückzuführen ist. Diese Annahme wird durch unsere Ergebnisse gestützt. Besonders bei COVID-19-Patienten mit mittelschwerer und schwerer Erkrankung war der Glutathionspiegel niedriger, jedoch höhere ROS-Werte und ein höheres Redox-Status (ROS/GSH-Verhältnis) als COVID-19-Patienten mit einem leichten Krankheitsverlauf. Langfristige und schwere Ausprägungen der COVID-19 Infektion deuten bei einem unserer Patienten mit ausgeprägtem Glutathionmangel darauf hin, dass der Grad der Glutathionabnahme negativ mit der viralen Replikationsrate korreliert und dass eine zunehmende Viruslast die oxidative Schädigung der Lunge verschärft. Dieser Befund deutet darauf hin, dass sich das Virus bei höheren Konzentrationen von zellulärem Glutathion, nicht aktiv replizieren kann und daher mildere klinische Symptome bei geringerer Viruslast beobachtet werden.

Glutathionmangel ist ein Zustand, der auf eine verminderte Biosynthese und/oder zunehmenden Abbau des endogenen GSH-Pools zurückzuführen ist und von einzelnen Risikofaktoren wie das Altern, männliches Geschlecht, Komorbidität und Rauchen beeinflusst wird, jeder Faktor für sich aber auch in der Kombination. Glutathionmangel bei COVID-19-Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf kann auch das Ergebnis eines verringerten Konsums von frischem Gemüse und Obst sein, das zu über 50% der Glutathion Aufnahme über die Nahrung beiträgt, (insbesondere im Winter und Frühjahr). Die Hypothese legt nahe, dass das SARS-CoV-2-Virus nur eine Gefahr bei Menschen mit endogenem Glutathionmangel darstellt, unabhängig davon, welche der Faktoren, sei es Alter, chronische Erkrankung, Komorbidität, Rauchen oder andere Gründe, für dieses Defizit ausschlaggebend waren. Die Hypothese liefert neue Einsichten in die Ätiologie und Mechanismen, die für schwerwiegende Krankheitsausbrüche von COVID-19 verantwortlich sind und rechtfertigt vielversprechende Möglichkeiten für eine wirksame Behandlung und Prävention der Krankheit mit Glutathion durch die Zufuhr von N-Acetylcystein und reduziertem Glutathion.

Da die antivirale Wirkung von Glutathion unspezifisch ist, gibt ist Grund zur Annahme, dass Glutathion auch gegen SARSCoV-2 aktiv ist.

Daher wäre die Wiederherstellung des Glutathionspiegels bei COVID-19 Patienten ein vielversprechender Ansatz für die Behandlung des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2.

Insbesondere wurde die langfristige orale Verabreichung von N-Acetylcystein bereits als wirksame Präventivmassnahme gegen Virusinfektionen der Atemwege getestet.¹ N-Acetylcystein ist weithin verfügbar, sicher und billig und könnte in einer "Off-Label" Art und Weise verwendet werden. Darüber hinaus könnte die parenterale Injektion von NAC oder reduziertem Glutathion (GSH ist bioverfügbarer als NAC) eine effiziente Therapie für COVID-19 Patienten mit schwerer Erkrankung sein. Horowitz et al.¹⁸ hat gerade eine Arbeit veröffentlicht, die diese Hypothese bestätigt: Die Autoren berichteten über die Wirksamkeit der Glutathion-Therapie bei der Linderung von Dyspnoe (Atemnot)

Zusammenhang mit der COVID-19-Pneumonie. Dennoch muss die vorgestellte Hypothese in größeren epidemiologischen und experimentellen Studien bestätigt werden, ebenfalls sind klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von N-Acetylcystein und reduziertem Glutathion für die Behandlung und Prävention der COVID-19-Infektion objektiv beurteilen zu können.

INFORMATIONEN ÜBER DEN AUTOR

Verantwortlicher Autor

Alexey Polonikov – *Fachbereich Biologie, Medizinische Genetik und Ökologie und Forschungsinstitut für Genetische und Molekulare Epidemiologie, Staatliche Medizinische Universität Kursk, Russische Föderation*; <http://orcid.org/0000-0001-6280-247X>
Tel: +7(4712) 58-81-47; Email: polonikov@rambler.ru

Die vollständigen Kontaktdaten finden Sie unter:

<https://pubs.acs.org/10.1021/acsinfecdis.0c00288>

Anmerkungen

Der Autor erklärt, dass er keine konkurrierenden finanziellen Interessen hat.

DANKSAGUNGEN

I am grateful to my colleague Dr. Iuliia Azarova at Kursk State Medical University for sharing clinical and laboratory data of the patients with me.

REFERENZEN

- (1) Wu, Z., and McGoogan, J. M. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 323, 1239.
- (2) Betteridge, D. J. (2000) What is oxidative stress? *Metab., Clin. Exp.* 49 (2 Suppl 1), 3–8.
- (3) Hekimi, S., Lapointe, J., and Wen, Y. (2011) Taking a "good" look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* 21, 569–576.
- (4) Pisoschi, A. M., and Pop, A. (2015) The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur. J. Med. Chem.* 97, 55–74.
- (5) Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., and Zhou, Y. (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91–95.
- (6) Lee, C. (2018) Therapeutic Modulation of Virus-Induced Oxidative Stress via the Nrf2-Dependent Antioxidative Pathway. *Oxid. Med. Cell. Longevity* 2018, 6208067.
- (7) Forman, H. J., Zhang, H., and Rinna, A. (2009) Glutathione: overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol. Aspects Med.* 30, 1–12.
- (8) Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., and Cao, B. (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062.
- (9) Borges do Nascimento, I. J., Cacic, N., Abdulazeem, H. M., von Groote, T. C., Jayarajah, U., Weerasekera, I., Esfahani, M. A., Civile, V. T., Marusic, A., Jeronic, A., Carvas Junior, N., Pericic, T. P., Zakarija-Grkovic, I., Meirelles Guimarães, S. M., Luigi Bragazzi, N., Bjorklund, M., Sofi-Mahmudi, A., Altujjar, M., Tian, M., Arcani, D. M. C., O'Mathúna, D. P., and Marcolino, M. S. (2020) Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 9, 941.
- (10) Vardavas, C. I., and Nikitara, K. (2020) COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob. Induced Dis.* 18, 20.
- (11) Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., and Bhatta, H. P. (2020) Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* 12, 988.

- (12) Alvarez, J. A., Chowdhury, R., Jones, D. P., Martin, G. S., Brigham, K. L., Binongo, J. N., Ziegler, T. R., and Tangpricha, V. (2014) Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. *Clin. Endocrinol. (Oxford, U. K.)* 81, 458–466.
- (13) Jain, S. K., Micinski, D., Huning, L., Kahlon, G., Bass, P. F., and Levine, S. N. (2014) Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Nutr.* 68, 1148–1153.
- (14) Jain, S. K., Kahlon, G., Bass, P., Levine, S. N., and Warden, C. (2015) Can L-Cysteine and Vitamin D Rescue Vitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels in Blood Plasma of African American Type 2 Diabetic Patients? *Antioxid. Redox Signaling* 23, 688–693.
- (15) Jain, S. K., Kanikarla-Marie, P., Warden, C., and Micinski, D. (2016) L-cysteine supplementation upregulates glutathione (GSH) and vitamin D binding protein (VDBP) in hepatocytes cultured in high glucose and in vivo in liver, and increases blood levels of GSH, VDBP, and 25-hydroxy-vitamin D in Zucker diabetic fatty rats. *Mol. Nutr. Food Res.* 60, 1090–1098.
- (16) Parsanathan, R., and Jain, S. K. (2019) Glutathione deficiency induces epigenetic alterations of vitamin D metabolism genes in the livers of high-fat diet-fed obese mice. *Sci. Rep.* 9, 14784.
- (17) De Flora, S., Grassi, C., and Carati, L. (1997) Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment. *Eur. Respir. J.* 10, 1535–1541.
- (18) Horowitz, R. I., Freeman, P. R., and Bruzzese, J. (2020) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. *Respir Med. Case Rep* 30, 101063.