

Glutathion - Der gesundheitliche Nutzen von GSH

01.02.2011

Dean P. Jones, PhD

Über den Autor



Dean P. Jones, PhD, ist Professor für Medizin an der *Emory University* Atlanta im amerikanischen Bundesstaat Georgia. Dort leitet er das *Clinical Biomarkers Laboratory* und ist Kodirektor des *Center for Clinical and Molecular Nutrition*. Jones' Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Redoxregulation sowohl in der Biologie als auch in der Medizin mit aktuellen Forschungsprogrammen zu den Themen Redoxsysteme in der Biologie und klinische Metabolomik. Anerkannt ist seine Forschung in den Bereichen Umwelthygiene und Toxikologie, Glutathion sowie mitochondriale Mechanismen des Zelltods. Jones hat mehr als 240 von Peers begutachtete Veröffentlichungen sowie über 130 Übersichtsarbeiten und Buchbeiträge produziert. Daneben gibt er Sammelbände über mitochondriale Toxizität und die Mikrokompartmentierung des Stoffwechsels heraus. Er erhielt den *Albert E. Levy Research Award*, die höchste Auszeichnung der *Emory University*, sowie den *Science and Humanity Award* des *Oxygen Club of California*.

Übersetzung aus dem Englischen mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dean P. Jones, Ph.D., Prof. f. Medizin, Leiter des *Clinical Biomarkers Laboratory*, Emory Universität Atlanta.

Zusammenfassung

Glutathion (GSH) ist eine natürlich vorkommende chemische Substanz, die vom menschlichen Körper zum Schutz vor chemischen und umweltbedingten Gefahren eingesetzt wird. Als Ergebnis von Alterungsprozessen, Lebensstil, Ernährung und Erkrankungen kann sich eine Lücke zwischen Bedarf und Verfügbarkeit von GSH ergeben. Der GSH-Gehalt fällt in Zusammenhang mit Krankheits-Risikofaktoren ab und unterliegt täglichen Abweichungen mit niedrigsten Werten in den Morgenstunden, die sich bis zum Mittag hin erstrecken. Abfallendes Glutathion ist mit bestimmten Krankheiten in Verbindung gebracht worden, darunter Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes, ein Zusammenhang mit einer ganzen Reihe weiterer Erkrankungen wird vermutet. Umfangreiche biochemische Daten belegen einen unmittelbaren Kausalzusammenhang zwischen niedrigem GSH, beeinträchtigte Abwehrkräfte und zellulärer Anfälligkeit in Modellsystemen. Derzeit in Entwicklung befindliche Gesundheitsstrategien für Betroffene verwenden GSH als einen quantitativen Indikator der Gesundheit mit der Hoffnung, dass Ernährungsweise, GSH-Nahrungsergänzung und Lebensstil dazu genutzt werden können, den GSH Status besser zu steuern und dadurch einen Beitrag zur Gesundheit und zum Schutz vor Krankheitsentwicklung zu leisten.

Einleitung

Über 100 Jahre Forschungsarbeit und 81.000 wissenschaftliche Abhandlungen haben den Nachweis erbracht, dass Glutathion eines der wichtigsten schützenden Moleküle im menschlichen Körper ist. Der vorliegende Artikel bietet einen kurzen Überblick über GSH und seine Funktionen für Gesundheit und Krankheit. Niedriges GSH wird mit Krankheiten in Verbindung gebracht wie z.B. neuronale Erkrankungen, Lebererkrankungen, Niere-, Lunge-, Herz-, Muskel-Skelett-Erkrankungen, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-, Seh- und Hörerkrankungen sowie Infektionskrankheiten. Vorliegende Daten zeigen auf, dass schlechte Ernährung und altersbedingte Erkrankungen ein Missverhältnis hervorrufen können zwischen der körpereigenen Abwehr und dem notwendigen Wert der für eine optimale Gesundheit erforderlich ist. Die Absicht dieses Artikels ist es für Angehörige der Gesundheitsberufe praktische Überlegungen im Zusammenhang mit der wiederholten Anwendung von GSH anzustellen, sozusagen als Strategie für die Erhaltung der Gesundheit.

Was ist Glutathion?

GSH ist ein Bestandteil der Abwehrkräfte gegen akute und chronische gesundheitliche Herausforderungen. Akuter Mangel kann durch Kontakt mit giftigen Chemikalien sowie durch körpereigene oxidative Reaktionen entstehen. Unter akutem GSH Mangel können die Zellen ihre normalen Zellfunktionen nicht mehr aufrechterhalten, sie verlieren die Fähigkeit sich normal zu teilen und können entweder den nekrotischen oder apoptotischen Zelltod erleiden (Abb. 1 A). Bei chronischen Krankheitszuständen treten Schwankungen der GSH-Werte durch Ernährung, Umweltbedingungen und die Aktivierung des Immunsystems auf. Diese Schwankungen wirken sich auf das Risiko chronischer und altersbedingter Erkrankungen aus indem sie die Schutzfunktionen einschränken. Zu den Schutzfunktionen gehören die Eliminierung krebserzeugender chemischer Stoffe, die Stärkung der antioxidativen Abwehrkräfte und die Aufrechterhaltung der Selbstregulierungsmechanismen der Zellgewebearrrieren (Abb. 1B). GSH schützt gegen hunderte von krebserzeugenden Chemikalien.¹ GSH steht mit an der Spitze einer Gruppe schützender Chemikalien, darunter Vitamin C und E, die das Gewebe vor oxidativen Schäden schützen.² Der Transport von GSH zwischen den Organen ist Teil eines homöostatischen Kontrollsystems³, das für die Aufrechterhaltung von lebensnotwendigen „Redox“-Zuständen sorgt.⁴

Der Begriff „Redoxreaktion“ bezieht sich auf chemische Reaktionen, die Elektronübertragung mit einbeziehen. Adenosin Triphosphat (ATP) entsteht durch Redox-Reaktionen in den Mitochondrien (Abb. 2).

In diesem Prozess geht der Elektronentransfer größtenteils mit der Reduktion von O₂ zu Wasser einher, jedoch wird ein kleiner Teil zu Wasserstoffperoxid und toxische radikale Sauerstoffspezies abgebaut. GSH ist entscheidend für die Eliminierung dieser Oxidantien.

Abbildung 1

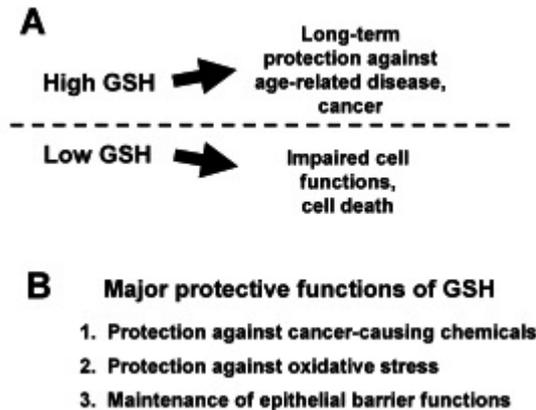


Abb. 1 A)

Hohes GSH

⇒ Langzeitschutz gegen altersbedingte Erkrankungen, Krebs.

Niedriges GSH

⇒ Beeinträchtigte Zellfunktionen, Zelltod.

Abb. 1 B)

Wichtigste Schutzfunktionen von GSH

1. Schutz gegen krebserzeugende Chemikalien
2. Schutz gegen oxidativen Stress
3. Aufrechterhaltung der Epithel Barrierefunktionen

Abb. 1. Schutzfunktionen von Glutathion (GSH). A) Niedriges GSH kann akute Zellschäden sowie nekrotischen oder apoptotischen Zelltod zur Folge haben. Die Aufrechterhaltung eines hohen GSH-Spiegels wird mit dem Schutz gegen chronische und altersbedingte Krankheiten, darunter Diabetes Typ 2 sowie Herz- und Gefäßerkrankungen in Verbindung gebracht. B) GSH unterstützt eine Vielfalt schützender und für den Stoffwechsel relevante Funktionen

Abb. 2 Elektronische Transportkette der Mitochondrien zur ATP Produktion

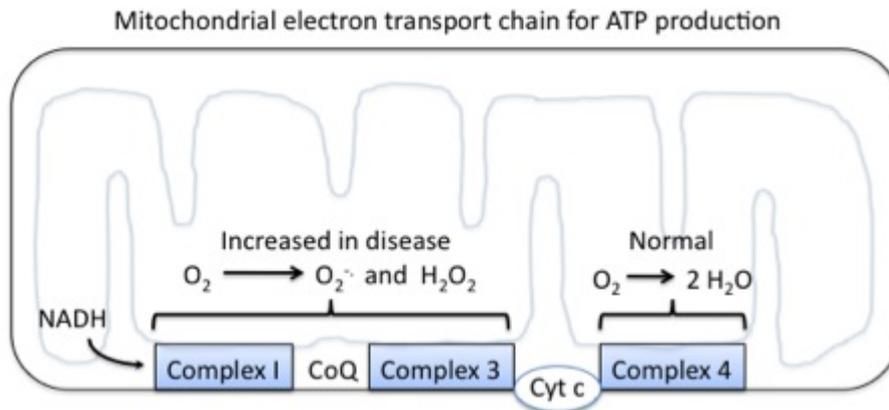


Abb. 2. Im Verlauf der Entstehung von ATP erzeugen die Mitochondrien Wasserstoffperoxid und andere toxische Oxidantien.

GSH ist ein einfaches, aus 3 gewöhnlichen Aminosäuren bestehendes Molekül: Glutaminsäure, Cystein und Glycin, die ebenfalls im gesamten Organismus im Protein zu finden sind. Die Aminosäuren sind auf einzigartige Weise verbunden, sodass GSH unabhängig vom körpereigenen Protein erzeugt und abgebaut werden kann. Das System kontrolliert die Reaktionsfähigkeit eines Schwefelatoms im Cystein, das entscheidend für die Funktion ist. GSH geht eine Bindung mit toxischen Sauerstoffradikalen zur Bildung von GSH-Radikalen und Glutathiondisulfid (GSSG) ein, und trägt damit zum Schutz vor oxidativen Schäden von DNA und Proteinen bei. Lebende Organismen hängen von kontrollierten Reaktionen ab, bei denen chemische Substanzen Elektronen teilen und transferieren um physische und chemische Ordnung beizubehalten. Reaktive Chemikalien mit einer hohen Affinität für Elektronen zerstören die Organisation und Funktion weil sie in die normalen Prozesse der teilenden und spendenden Elektronen eingreifen. Der Körper ist permanent schädlichen reaktiven Chemikalien ausgesetzt und GSH bietet eine generelle biologische Lösung an, weil die Elektroneigenschaften des Schwefels im GSH ideal als Schutz gegen solche Chemikalien geeignet sind.

Als Schutz gegen eine Unausgeglichenheit der Elektron Übermittlungsreaktionen, sogenannter „oxidativer Stress“⁴ spendet GSH Elektronen an die Chemikalien, sozusagen bekannt als „Oxidantien“. Oxidantien nehmen diese Elektronen eifrig an und dies führt zu einer Störung des normalen Elektronenflusses. Die elektron-spendende Eigenschaft von GSH schützt davor. Dabei werden zwei Moleküle des GSH in GSSG, einer oxidierten (Dissulfid) Form, umgewandelt. Die Balance von GSH und GSSG wird als die „GSH Redox-Balance“ bestimmt, eine Maßnahme des GSH-Systems um sich gegen derartige oxidative Herausforderungen zu schützen.⁴ So gesehen sind mehr reduzierte (negativere) „Redox“ Werte im Allgemeinen gesund, während mehr oxidierte (positivere) „Redox-“ Werte, ungesund sind. Die Werte, die im Blut gemessen werden, sind eine Reflexion von Gewebewerten, weil Zellen über Transportsysteme sowohl für GSH als auch für GSSG verfügen.

Oxidation tritt jedoch auch außerhalb der Zellen auf, also unter einem normalen, gesunden Zustand, wird die extrazelluläre Balance im Verhältnis zu der in den Zellen oxidiert. Viele Krankheitsbilder zeigen übermäßig oxidierte extrazelluläre GSH redox Werte.⁵

Wo befindet sich GSH im Körper?

GSH befindet sich in allen Gewebe- und Körperflüssigkeiten. Für ein gesundes Gleichgewicht ist, ähnlich den unterschiedlichen Natrium- und Kaliumwerten im Plasma und den Zellen, eine ungleichmäßige Verteilung von GSH und GSSG an diesen Orten erforderlich⁶. Grundsätzlich ist die GSH-Konzentration innerhalb der Zellen viel höher als außerhalb der Zellen. Dennoch spielt der GSH-Spiegel in den die Zellen umgebenden Flüssigkeiten eine große Rolle, da er eine chemische Barriere zum Schutz der Zelloberfläche bildet.

Die GSH-Gesamtmenge im Körper beträgt ca. 15 g mit einem Cysteinanteil von 5 g. Die vornehmlich für die Entgiftung zuständigen Organe (Leber und Nieren) weisen zwar die höchsten Werte auf, dennoch verteilen sich die 15 g auf alle wichtigen Organsysteme einschließlich Gehirn, Herz, Skelettmuskulatur, Darm, Lunge, Haut und Immunsystem. In der Leber (6 % des Körpers) finden sich 4 g GSH (25 % der Gesamtmenge im Körper) als Teil eines wichtigen homöostatischen Mechanismus. Der GSH-Wert der Leber variiert in Abhängigkeit von Ernährung, Tageszeit und körperlichem Bedarf.⁷ Der Cysteinanteil des Leber-GSH entspricht in etwa der empfohlenen Tagesdosis für schwefelhaltige Aminosäuren (Methionin und Cystein) von 1,4 g bei einem 70 kg schweren Menschen. Somit entspricht die GSH-Menge der Leber einer 1-tägigen Cysteinreserve für die Proteinsynthese des Körpers.

Homöostatische Mechanismen bewahren den GSH-Spiegel der Leber davor, zu weit abzusinken.⁸ Beim Fasten oder bei unzureichender Nahrungsaufnahme stammen das GSH und dessen Vorstufen aus Muskel- und sonstigem Gewebe. Einfache Berechnungen machen deutlich, dass der gesamte menschliche Körper nur über eine 4-tägige GSH-Reserve verfügt, so dass ein GSH-Mangel im Falle einer katabolen Erkrankung oder eines anhaltenden Protein/Energiemangels kritisch werden kann. Ein wichtiger Punkt ist auch, dass die GSH-Produktion mit zunehmendem Alter nachlässt^{9,10} (Abb. 3A) und im Tagesverlauf schwankt, wobei die Werte am Morgen und frühen Nachmittag am niedrigsten sind (Abb. 3B).¹¹ Die Tagesschwankungen hängen mit dem Cystein-Spiegel zusammen, der bei über 60-jährigen Menschen zunehmend variiert.¹¹ Aus diesem Grund sind ältere Menschen sowohl wegen des zurückgehenden Gesamt-GSH als auch wegen des nachlassenden homöostatischen Mechanismus anfälliger für Zellschäden.

Abbildung 3

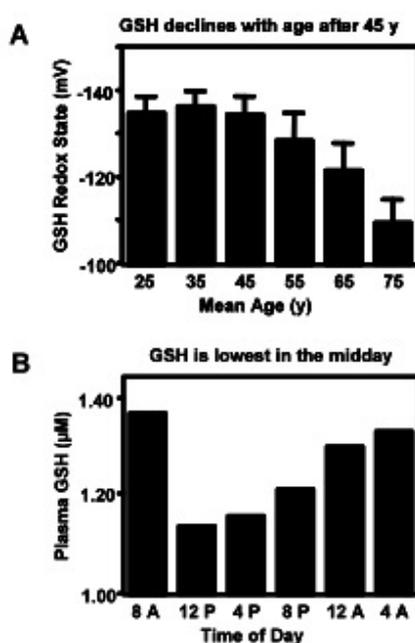


Abb. 3. Der GSH-Wert sinkt mit zunehmendem Alter und schwankt je nach Tageszeit. A). Das GSH-Redox-Verhältnis gerät ab einem Alter von 45 Jahren aus dem Gleichgewicht.⁹ B). Der GSH-Spiegel unterliegt Tagesschwankungen mit einem relativen Mangel am Morgen und frühen Nachmittag.¹¹

Die Forschung konzentriert sich bisher meist auf die GSH-Werte im Gewebe, aber die Differenz zwischen Bedarf und Verfügbarkeit von GSH in der die Zellen umgebenden extrazellulären Flüssigkeit könnte von ebenso großer Bedeutung sein. GSH findet sich in allen extrazellulären Körperflüssigkeiten einschließlich Plasma, interstitieller Flüssigkeit, Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit, Bronchialflüssigkeit, Speichel, Gallen- und Bauchspeicheldrüsenflüssigkeit, Tränen, Schweiß und Urin.¹² Obwohl die GSH-Konzentration in Körperflüssigkeiten bis zu 1000-mal niedriger als in Geweben sein kann, scheint in allen Zellen GSH freigesetzt zu werden, was darauf schließen lässt, dass extrazelluläres GSH allgemein für den Schutz von Zelloberflächen erforderlich ist.¹² Darüber hinaus wurden weitere spezifische Funktionen von extrazellulärem GSH bereits ausführlich beschrieben. In der Galle findet sich ein hoher GSH-Spiegel zur Unterstützung der Entgiftung bei reaktiven Chemikalien im Dünndarmlumen¹³ (Abb. 4A) und zur Verbesserung der Eisenaufnahme.¹⁴ Lipidperoxide sind toxische Substanzen in der Nahrung, die durch zusätzliches GSH abgebaut werden.¹⁵ (Abb. 4B) Das in der Bronchialflüssigkeit der Lungen befindliche GSH eliminiert Oxidantien, die in der Atemluft vorkommen, und hilft, den die Luftwege auskleidenden Schleim flüssig zu halten. Durch Zugabe von GSH lässt sich *in vitro* die Abtötung von Bakterien durch Lungenmakrophagen stimulieren. Am Menschen (*in vivo*) wurde dieser Versuch jedoch noch nicht durchgeführt.¹⁶ (Abb. 4C) Außerdem schützt GSH die menschlichen Lungenzellen (*in vitro*) vor dem Grippevirus (Abb. 4D) und Mäuse vor Grippe.¹⁷ Betont werden muss jedoch, dass diese Wirkungen noch nicht mittels kontrollierter Doppelblindstudien am Menschen (*in vivo*) überprüft wurden.

Abbildung 4

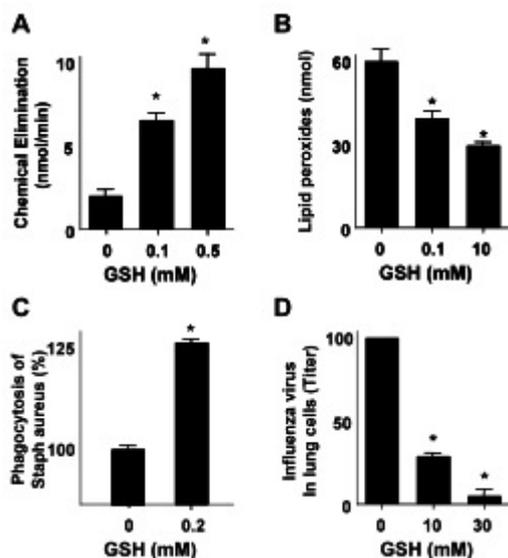


Abb. 4. GSH schützt Zellen und Gewebe unmittelbar. A). GSH wirkt im Darm, indem es reaktive Chemikalien aus der Nahrung eliminiert.¹³ GSH schützt vor der Aufnahme toxischer Peroxide aus Nahrungsfetten.¹⁵ C). GSH unterstützt die Eliminierung von *S. aureus* durch Lungenmakrophagen.¹⁶ D). GSH schützt vor der Vermehrung von Grippeviren in menschlichen Epithelzellen der kleinen Atemwege.¹⁷

Wie entsteht GSH in Geweben und Körperflüssigkeiten?

GSH entsteht im Rahmen eines kontinuierlichen Zyklus, dessen Produktionsrate dem täglichen Auf- und Abbau des gesamten GSH-Körperspeichers entspricht.¹⁸ GSH wird in allen Geweben aus den Aminosäuren Glutamin, Glycin und Cystein gebildet.¹⁹ In bestimmten Organen (z.B. Darm, Lunge, Nieren) können die Zellen über einen sekundären aktiven Transportmechanismus exogen zugeführtes GSH verwerten.^{20,21} Die Versorgung extrazellulärer Flüssigkeiten mit GSH aus Gewebe geschieht über die MRP- und OAT-Transportproteine.²² Die molekularen Eigenschaften der Systeme, die den Transport in die entgegengesetzte Richtung (von extrazellulär nach intrazellulär) gestatten, sind nicht bekannt.²³

Der Zyklus der GSH-Freisetzung, des Abbaus zu Aminosäuren und der Resynthese nennt sich "GSH-Stoffwechsel".³ Entgegen der früheren These, dass an der Aufnahme von Aminosäure ein "γ-Glutamyl-Zyklus" beteiligt wäre, stellte sich heraus, dass dieser Mechanismus keine große Rolle spielt. Zu den Disulfidformen des GSH gehören niedermolekulare Chemikalien und proteingebundene Formen¹⁴; unter vielerlei Umständen kann das Verhältnis zwischen GSH und diesen Disulfidformen (d.h. der GSH-Redox-Status) wichtiger sein als der absolute GSH-Wert.²⁴

GSH wird bei der Eliminierung reaktiver Chemikalien in Abhängigkeit vom vorhandenen GSH-Transferase-Angebot abgebaut.¹ Diese Enzyme vermehren sich als Reaktion auf toxische Gegner, so dass untersucht wurde, ob dauerhaft erhöhte Enzymwerte vor Krebs schützen könnten. Hierbei reagiert GSH mit krebserregenden Chemikalien, und zwar schneller, als die Chemikalie mit der DNA reagieren kann, wodurch Mutationen verhindert werden. Bis heute wurden jedoch keine praktischen Konzepte der Krebsbekämpfung durch eine Erhöhung der GSH-Transferase entwickelt. Neben Zellaktivitäten wird die GSH-Transferase auch mit Schleim assoziiert, da sie im Dünndarm für eine entgiftende Barriere sorgt.¹³ In Tierversuchen hat sich gezeigt, dass der mit Schleim assoziierten GSH-Transferase zugesetztes GSH vor toxischen Chemikalien aus der Nahrung wie Oxidationsprodukten von mehrfach ungesättigten Fettsäuren, Acrolein, Acrylamid und weiteren reaktiven Chemikalien schützt, und zwar bevor diese vom Körper resorbiert werden. (Abb. 4A)

Dieser Schutz ist abhängig vom GSH-Angebot außerhalb der Zellen, das entweder aus der Galle, der Nahrung oder einem Präparat stammt. Die Erkenntnis, dass Krebs im Mund- und Rachenraum bei Aufnahme von Nahrung mit hohem GSH-Gehalt zurückgeht,²⁵ könnte auf die Funktion dieses Mechanismus bei der Abwehr krebserregender Chemikalien bzw. eine verbesserte Funktionsfähigkeit des Immunsystems hinweisen. Untersuchungen an menschlichen Zellkulturen belegen weiterhin, dass zusätzliches GSH die Zellen sogar bei fehlender GSH-Aufnahme schützt,²⁶ was offenbar auf den Schutz von Proteinen auf der Zelloberfläche zurückzuführen ist. Neuere Studien haben ergeben, dass Thiole auf der Zelloberfläche als Redoxsensoren fungieren und dabei Prozesse wie Thrombozytenaktivierung und bereits zu einem frühen Zeitpunkt Arteriosklerose anzeigen.²⁷⁻
²⁹ Wie oben erwähnt haben *In-vitro*-Versuche ergeben, dass der Zusatz von GSH zum Medium das Abtöten von Bakterien durch Lungenmakrophagen verbessert und die Vermehrung infektiöser Grippeviren durch menschliche Epithelzellen der kleinen Atemwege verhindert.

Wie groß ist der funktionelle Bedarf an GSH?

Neben dem oben erwähnten altersabhängigen Rückgang ist der GSH-Spiegel mit Umwelteinflüssen und Erkrankungsrisiken verknüpft. So ist der GSH-Wert im epithelialen Schleim der Lunge von Personen, die übermäßig Alkohol trinken, erniedrigt.³⁰ (Abb. 5A)

Dieses Beispiel illustriert die versteckten Risiken eines niedrigen GSH-Spiegels insofern, als diese Personen keine offenbare Lungenerkrankung aufweisen und dennoch einem beträchtlich erhöhten Risiko einer akuten Lungeninsuffizienz bzw. des Todes aufgrund eines akuten Atemnotsyndroms ausgesetzt sind.^{31,32}

Die GSH-Oxidation ist mit einer erhöhten Intima-Media-Dicke der A. Carotis, einem Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, assoziiert (Abb. 5B).³³ Der GSH-Redox-Status, d.h. das GSH-GSSG-Verhältnis, begünstigt die Oxidation bei Zigarettenrauchern³⁴ (Abb. 5C) und Typ-2-Diabetikern.³⁵ Einen direkten Nachweis von GSH-Abbau und -Oxidation infolge einer Belastung mit toxischen chemischen Substanzen erbringen Studien an Personen nach einer Chemotherapie.³⁶ Der umfassende Nachweis, dass der GSH-Spiegel im Zusammenhang mit Krankheiten und anerkannten Risikofaktoren sinkt, impliziert, dass der Erhalt dieses Schutzsystems das Erkrankungsrisiko senkt.

Abbildung 5

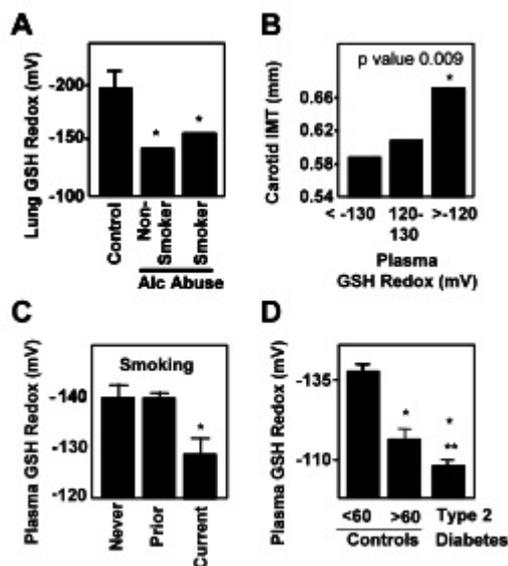


Fig 5. GSH wird im Zusammenhang mit Krankheiten und Risikofaktoren abgebaut und oxidiert. A). Der GSH-Wert ist im epithelialen Schleim der Lunge von Personen, die übermäßig Alkohol trinken, erniedrigt.³⁰ B). GSH ist bei einer erhöhten Intima-Media-Dicke der A. Carotis, einem Indikator für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, erniedrigt und oxidiert.³³ C). Das GSH-Redox-Gleichgewicht bei Rauchern ist aufgrund von Oxidation gestört.³⁴ D). GSH oxidiert bei Typ-2-Diabetikern.³⁵

Aufgrund der bekannten Funktionen und dem erhöhten Erkrankungsrisiko bei Abfall des GSH-Spiegels bedarf es systematischer Bemühungen, um die Differenz zwischen dem zur Verfügung stehenden und dem benötigten GSH zu quantifizieren. Eine Herangehensweise besteht darin zu bestimmen, wie viel GSH in normaler Nahrung enthalten ist. So wurde der GSH-Gehalt von über 100 gewöhnlichen Nahrungsmitteln ermittelt³⁷; anhand dieses Grundwertes wird die Aufnahme über die Nahrung geschätzt. Die besten Nahrungsmittel enthalten ca. 150 mg GSH pro Tag, die schlechtesten nur 3 mg pro Tag.³⁷ GSH findet sich im Wesentlichen in allen rohen und frisch zubereiteten Lebensmitteln. Die besten Lieferanten sind frisches Obst und Gemüse, Nüsse sowie naturbelassenes Fleisch einschließlich Geflügel und Fisch. Der GSH-Spiegel lässt sich auch durch Nahrungsergänzungsmittel erhöhen, z.B. durch die Einnahme von Silymarin zur Erhöhung des hepatischen GSH-Werts, welches aus der Mariendistel gewonnen wird. GSH geht mit Ausnahme von tiefgekühlten Produkten während der meisten Verfahren der Lebensmittelverarbeitung verloren. Verarbeitete, gepökelte und in Dosen abgefüllte Fleischprodukte weisen im Wesentlichen kein GSH auf.

Ähnlich verhält es sich mit Dosen- und Trockenfrüchten sowie Dosengemüse, die keine guten Lieferanten darstellen. Getreide- und Körnerprodukte sind weitgehend unzulänglich und fast sämtlichen Milchprodukten, Getränken, Süßungsmitteln und Gewürzen mangelt es an GSH.

Hieraus lässt sich der simple Schluss ziehen, dass es den modernen, verarbeiteten im Vergleich zu den natürlichen, frisch zubereiteten Lebensmitteln an GSH mangelt.³⁷ Rein quantitativ können bis zu 150 mg GSH-Aufnahme pro Tag durch Lebensmittelverarbeitung verloren gehen.

Viele Lebensmittel enthalten außerdem reaktive Chemikalien, die das GSH über die GSH-Transferase bzw. die Schleimhaut des Dünndarms eliminieren. Messungen an einem breiten Spektrum von Lebensmitteln haben ergeben, dass Milch, Pflaumen, Tee, Blaubeeren und abgefüllter Apfelsaft einen hohen Gehalt an GSH-reaktiven Chemikalien aufweisen.³⁸ Seit kurzem hat das Interesse an potentem neurotoxischen Acrylamid zugenommen, weil hiervon relativ große Mengen in Pommes Frites gefunden wurden.³⁹ Die tägliche Aufnahme GSH-reaktiver Äquivalente kann von null bis zu Werten über den auf natürlichem Weg verfügbaren 150 mg GSH reichen.³⁸ Von daher können das für die Eliminierung reaktiver Chemikalien erforderliche GSH und das bei der Lebensmittelverarbeitung verlorene GSH in der Summe bei über 300 mg GSH pro Tag liegen.

Messungen an einem breiten Spektrum von Lebensmitteln haben ergeben, dass Milch, Pflaumen, Tee, Blaubeeren und abgefüllter Apfelsaft einen hohen Gehalt an GSH-reaktiven Chemikalien aufweisen

Inwieweit Umwelteinflüsse, Alkoholkonsum, Rauchen, Entzündungen, Infektionen usw. diese ernährungsmäßige GSH-Lücke noch vergrößern, ist nicht bekannt. Ebenso ist das Ausmaß der GSH-Lücke aufgrund von Erkrankung nicht bekannt. Es könnte sich um mehr als 300 mg handeln – oder um das GSH-Äquivalent der empfohlenen Tagesdosis für schwefelhaltige Aminosäuren (3 g/Tag). Die empfohlene Tagesdosis für schwefelhaltige Aminosäuren beträgt für Frauen 1,1 g/Tag und für Männer 1,4 g/Tag. Diese Werte entsprechen 2,7 bzw. 3,3 g GSH pro Tag. Weil der Körper 15 g GSH enthält, entsprechen diese Werte bis zu 20 % der im Körper gespeicherten GSH-Menge. Unter bestimmten Bedingungen wie bei schweren Verbrennungen ist der Bedarf an schwefelhaltigen Aminosäuren erhöht. Deshalb mag es Umstände geben, unter denen der funktionelle GSH-Bedarf relativ hoch ist. Eine Obergrenze ist uns derzeit jedoch nicht bekannt.

Strategien zur Verbesserung des GSH-Status

GSH entsteht aus den Aminosäuren Glutamat, Cystein und Glycin. In zahlreichen Studien wurde N-Acetylcystein (NAC) als Cysteinorstufe eingesetzt in der Erwartung, dass es die GSH-Synthese stimulieren würde. Die diesem Vorgehen zugrundeliegende Logik ist komplex, geht jedoch grundsätzlich davon aus, dass Cystein nur begrenzt für die GSH-Synthese zur Verfügung steht. Nun zeichnen sich die amerikanischen Ernährungsgewohnheiten jedoch typischerweise durch einen Überschuss an schwefelhaltigen Aminosäuren aus. Nach der NHANES-III-Umfrage nehmen 99 % aller männlichen und weiblichen Erwachsenen in Amerika mehr als die empfohlene Tagesdosis zu sich, 50 % verbrauchen mehr als das Doppelte des empfohlenen Wertes und 1 % verzehren mehr als das Vierfache der empfohlenen Tagesdosis für schwefelhaltige Aminosäuren.

Obwohl Menschen mit einer unzureichenden Zufuhr schwefelhaltiger Aminosäuren von NAC wohl profitieren würden, muss der funktionelle GSH-Bedarf bei den meisten Amerikanern in weiteren Schritten somit erst noch geklärt werden. Eine Nahrungsergänzung in Form von Glutamat, Cystein und Glycin stellt nur eine Alternative dar. Andere betreffen verwandte Aminosäurenlieferanten (z.B. Molke), Nahrungsergänzungsmittel zur Stimulation der Synthese (z.B. Silymarin) sowie die natürlich vorkommende Substanz selbst, also GSH.

Eine weit verbreitete Annahme besagt, dass über Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel aufgenommenes GSH vom Körper nicht verwertet werden kann, da sich im Darm ein Enzym (γ -Glutamyl-Transpeptidase, GGT) befindet, das GSH abbaut. Ein Großteil der wissenschaftlichen Erkenntnisse belegt jedoch, dass zugesetztes GSH biologisch verfügbar ist.²³ Wie bereits oben erwähnt, stimuliert zugesetztes GSH die Entgiftung in Körperflüssigkeiten wie der Alveolarflüssigkeit und der Darmschleimhaut sowie die Aktivität der Makrophagen und hemmt die Vermehrung von Grippeviren. Von daher können sogar Zellen, die kein GSH resorbieren, durch zugesetztes GSH geschützt werden. Diverse Forschungsgruppen haben außerdem nachgewiesen, dass GSH beim Menschen über die Darmwand,⁴⁰ genauer die Darmschleimhaut,⁴¹ in die Darmzellen und vom Darmlumen in den Blutkreislauf transportiert wird.⁴³⁻⁴⁵ Oral verabreichtes GSH erhöht den GSH-Spiegel bei Mäusen, Ratten und im menschlichen Plasma (Abb. 6A-C), wobei das Ausmaß des Anstiegs durch eine Stressreaktion noch erhöht wird. (Fig 6B) Während die Studien keine einheitlichen Ergebnisse liefern und die meisten Organe kein GSH aufnehmen, liefern Versuche mit isotopischen Tracern, Inhibitoren der GSH-Synthese, Inhibitoren des GSH-Transports und Inhibitoren des GSH-Abbaus detaillierte Nachweise für einen GSH-Transport in Darm, Lunge und Nieren.^{21,43,46,47} Dieses Thema wurde unlängst von Lawrence Lash bearbeitet, auf den wir bezüglich weiterer Informationen verweisen.²³ Untersuchungen am Tier und am Menschen belegen außerdem den direkten Nutzen oraler GSH-Gaben beim altersbedingten Nachlassen der Immunfunktion,⁴⁸ der Verbesserung der Lymphozytenfunktion⁴⁹ und dem Schutz gegen oxidative Schädigungen der Lunge beim Neugeborenen,⁵⁰ Infektionen mit Grippeviren,¹⁷ chemisch induziertem Krebs im Mundraum^{51,52} sowie der Aufnahme von peroxidierten Lipiden¹⁵ und sonstigen toxischen Chemikalien.^{53,54}

Abbildung 6

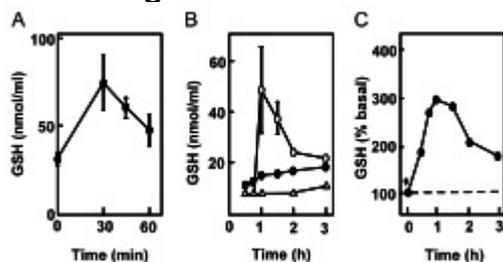


Abb. 6. Nachweis von GSH-Resorption in A) Mäusen, B) Ratten und C) Studien am Menschen. Bei Ratten wurde eine kräftige Stimulation bei Gabe von Phenylephrin, einem Stressagonisten, festgestellt, wobei diese Reaktion nicht am Menschen überprüft wurde. Die nach oraler GSH-Gabe gemessenen Werte sind durch gefüllte Kreise markiert. In B stehen die offenen Kreise für Werte, die bei den Ratten nach Gabe von Phenylephrin gemessen wurden. In keiner der Studien ergaben Kontrollen mit einer entsprechenden Ausgangsstoffmenge an Aminosäuren einen Anstieg des Plasma-GSH. Daten jeweils aus (57), (58) und (59).

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse untermauern also die These, dass der Körper exogen zugeführtes GSH verwerten kann. Diese Eigenschaft besitzen ebenso einige Vitamine (z.B. Niacin), Aminosäuren (z.B. Histidin) und Aminosucker (z.B. Glukosamine), die, obwohl sie im Körper gebildet werden, aus der Nahrung gezogen werden. Bei ihnen kann ein Nährstoffmangel entstehen, wenn die im Körper synthetisierte Menge für den tatsächlichen Bedarf nicht ausreicht.

Auch wenn GSH als nicht erforderlicher Nährstoff gilt, trifft auf ihn dasselbe Prinzip zu: Ein Mangel entsteht, wenn die synthetisierte GSH-Menge für Entgiftungszwecke nicht ausreicht.

Die GSH-Konzentration und das GSH/GSSG-Redox-Verhältnis lassen sich im menschlichen Plasma bestimmen, wodurch sich Menschen mit nicht ausreichendem GSH-Status identifizieren lassen.⁵ Der GSH-Spiegel im Plasma geht ab einem Alter von etwa 45 Jahren kontinuierlich zurück,⁹ unterliegt Tagesschwankungen mit den niedrigsten Werten zur Mittagszeit⁷ und verringert sich bzw. oxidiert im Zusammenhang mit Krankheit und Erkrankungsrisiko.^{5,55} Obwohl Plasmabestimmungen generell verwertbar sind, lassen sich Defizite an Barriereoberflächen wie im Darm, der Alveolarflüssigkeit und den mit diesen Oberflächen verbundenen Immunzellen möglicherweise nicht an ihnen ablesen. Hieraus ergibt sich das Problem, dass zumindest einige Orte, die höchst wahrscheinlich von einer ergänzenden GSH-Gabe profitieren könnten, für Messungen relativ unerreichbar sind.

Blick in die Zukunft: Der gesundheitliche Nutzen von GSH

GSH-Nahrungsergänzungen können bestimmten Personen in Abhängigkeit von deren bekannten Risikofaktoren verordnet werden.⁴ Wollte man überprüfen, ob solche Strategien beim Menschen wirksam sind, wären langwierige und kostspielige kontrollierte Doppelblindstudien erforderlich. Solange dies nicht geschieht, stehen validierte Verfahren zur Bestimmung der GSH- und GSSG-Werte in Körperflüssigkeiten zur Verfügung,⁵ die jedoch von der Arzneimittelzulassungsbehörde für den klinischen Einsatz noch nicht zugelassen wurden. Mit deren Hilfe ließe sich die Gesundheit von Patienten einschätzen sowie unmittelbar die Wirksamkeit interventioneller Strategien zur Normalisierung des GSH- und GSH-Redox-Verhältnisses bei Personen mit niedrigen Werten erkennen. Neuere Untersuchungen belegen, dass ein ganz ähnliches Cystein(Cys)-Redox-Verhältnis für Plasma-Cystein und Cystin unmittelbar mit extrazellulären oxidativen Prozessen verbunden ist und mit einem kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht wird.⁵⁵

Analysen des GSH-Redox- und Cys-Redox-Status wurden in langfristigen interventionellen Untersuchungen mit freien radikalfangenden Antioxidantien (Vitamine C und E)¹⁰ sowie mit Zink⁵⁶ bei altersbedingter Makuladegeneration durchgeführt. Die Ergebnisse belegen, dass die Wahrung des GSH-Redox- und/oder Cys-Redox-Gleichgewichts vor einem Fortschreiten der Erkrankung schützt. Es stellte sich heraus, dass Zink sowohl Mechanismen der GSH-Synthese aktiviert als auch die Aufnahme von Cystein stimuliert. Möglicherweise sind daher Kombinationen aus GSH, GSH-Ausgangsstoffen (einschließlich Präparaten wie Molkeproteinisolate), Antioxidantien und Induktoren für den Transport und die Synthese ergänzende Mittel zur Verbesserung des GSH-Status von Nöten.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

GSH ist einer der am umfassendsten untersuchten chemischen Stoffe des menschlichen Körpers. Seine Verringerung mit zunehmendem Alter und das damit einhergehende Erkrankungsrisiko sind bekannt. GSH wird sowohl für die Aufrechterhaltung des normalen Stoffwechsels als auch zur Abwehr einer Reihe von Krankheits- und Toxizitätsmechanismen benötigt. Der GSH-Spiegel wird durch kontinuierliche Prozesse der GSSG-Reduktion sowie des Transports, des Abbaus und der Synthese von GSH aufrechterhalten. Die GSH-Konzentrationen in Geweben sind wesentlich höher als in den meisten Körperflüssigkeiten, wobei dennoch die Konzentrationen in den Flüssigkeiten von besonderer Bedeutung sind, da sie die Zelloberflächen schützen und die Abwehr durch Schutzbarrieren fördern. Intensive Forschung an Modellsystemen belegt, dass GSH über Zellen transportiert wird und dass von außen zugegebenes GSH vor einer Reihe chemischer und infektiöser Gefahren schützt. Obwohl die meisten Amerikaner mit ihrer Nahrung ausreichend Ausgangsstoffe für die GSH-Synthese zu sich nehmen, besteht eine Diskrepanz zwischen der synthetisierten und der erforderlichen GSH-Menge (ein Rückgang des GSH-Werts wird als Erkrankungsrisiko betrachtet).

Aufgrund des GSH-Verlustes durch die Verarbeitung von Nahrungsmitteln und den in Lebensmitteln gemessenen Mengen reaktiver Chemikalien kann dieser Mangel auf 300 mg/Tag geschätzt werden. Noch größere Mengen werden benötigt, um widrige Umweltbelastungen und Krankheiten auszugleichen; über deren Höhe lässt sich nur spekulieren.

Weil es im amerikanischen Gesundheitssystem mit der Kostenexplosion durch die Behandlung von Krankheiten in fortgeschrittenem Stadium kriselt, bedarf es kostenwirksamer Mittel zur Erhaltung der Gesundheit. Verfügbare (jedoch nicht FDA-zugelassene) Verfahren gestatten die individuelle prognostische Beurteilung des GSH-Spiegels vor dem Ausbruch von Krankheiten, und Präventionsprogramme beginnen inzwischen, GSH-Analysen als Teil der quantitativen Beurteilung des Gesundheitszustandes (jedoch nicht in die Behandlung von Krankheiten) miteinzubeziehen. Einfache Maßnahmen wie die Gabe von GSH, GSH-Ausgangsstoffen, ergänzenden Antioxidantien und Zink stehen für Menschen mit niedrigem oder oxidiertem GSH zwecks Verbesserung des GSH-Status zur Verfügung. Sie könnten mit erheblichen Auswirkungen auf die Gesundheit des Einzelnen und der Gesellschaft sowie die Wirtschaft verbunden sein.

Referenzen

1. McIlwain CC, Townsend DM, Tew KD. Glutathione s-transferase polymorphisms: Cancer incidence and therapy. *Oncogene*. 2006;25(11):1639-1648.
2. Schafer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(11):1191-1212.
3. Ookhtens M, Kaplowitz N. Role of the liver in interorgan homeostasis of glutathione and cyst(e)ine. *Semin Liver Dis*. 1998;18(4):313-329.
4. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1865-1879.
5. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(10):1329-1338.
6. Jones DP, Go YM. Redox compartmentalization and cellular stress. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(2):116-125.
7. Blanco RA, Ziegler TR, Carlson BA, et al. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1016-1023.
8. Mannery YO, Ziegler TR, Park Y, Jones DP. Oxidation of plasma cysteine/cystine and GSH/GSSG redox potentials by acetaminophen and sulfur amino acid insufficiency in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;333(3):939-947.
9. Jones DP, Mody VC, Jr., Carlson JL, Lynn MJ, Sternberg P, Jr. Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(9):1290-1300.
10. Moriarty-Craige SE, Adkison J, Lynn M, Gensler G, Bressler S, Jones DP, Sternberg P, Jr. Antioxidant supplements prevent oxidation of cysteine/cystine redox in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1020-1026.
11. Blanco RA, Ziegler TR, Carlson BA, Cheng PY, Park Y, Cotsonis GA, Accardi CJ, Jones DP. Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1016-1023.
12. Moriarty-Craige SE, Jones DP. Extracellular thiols and thiol/disulfide redox in metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:481-509.
13. Samiec PS, Dahm LJ, Jones DP. Glutathione s-transferase in mucus of rat small intestine. *Toxicol Sci*. 2000;54(1):52-59.
14. Moriarty-Craige SE, Jones DP. Extracellular thiols and thiol/disulfide redox in metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:481-509.
15. Aw TY, Williams MW. Intestinal absorption and lymphatic transport of peroxidized lipids in rats: Effect of exogenous gsh. *Am J Physiol*. 1992;263(5 Pt 1):G665-672.
16. Gauthier TW, Ping XD, Harris FL, Wong M, Elbahesh H, Brown LA. Fetal alcohol exposure impairs alveolar macrophage function via decreased glutathione availability. *Pediatr Res*. 2005;57(1):76-81.
17. Cai J, Chen Y, Seth S, Furukawa S, Compans RW, Jones DP. Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radic Biol Med*. 2003;34(7):928-936.
18. Park Y, Ziegler TR, Gletsu-Miller N, et al. Postprandial cysteine/cystine redox potential in

- human plasma varies with meal content of sulfur amino acids. *J Nutr.* 2010;140(4):760-765.
19. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem.* 1983;52:711-760.
20. Jones DP. Glutathione distribution in natural products: Absorption and tissue distribution. *Methods Enzymol.* 1995;252:3-13.
21. Lash LH, Jones DP. Renal glutathione transport. Characteristics of the sodium-dependent system in the basal-lateral membrane. *J Biol Chem.* 1984;259(23):14508-14514.
22. Lash LH. Special issue: Membrane transporters in toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):197.
23. Lash LH. Renal glutathione transport: Identification of carriers, physiological functions, and controversies. *Biofactors.* 2009;35(6):500-508.
24. Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2008;295(4):C849-868.
25. Flagg EW, Coates RJ, Jones DP, et al. Dietary glutathione intake and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Am J Epidemiol.* 1994;139(5):453-465.
26. Davidson PC, Sternberg P, Jr., Jones DP, Reed RL. Synthesis and transport of glutathione by cultured human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2843-2849.
27. Essex DW, Li M. Redox control of platelet aggregation. *Biochemistry.* 2003;42:129-136.
28. Go YM, Jones DP. Intracellular proatherogenic events and cell adhesion modulated by extracellular thiol/disulfide redox state. *Circulation.* 2005;111(22): 2973-2980.
29. Go YM, Park H, Koval M, et al. A key role for mitochondria in endothelial signaling by plasma cysteine/cystine redox potential. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(2):275-283.
30. Yeh MY, Burnham EL, Moss M, Brown LA. Chronic alcoholism alters systemic and pulmonary glutathione redox status. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):270-276.
31. Moss M, Bucher B, Moore FA, Moore EE, Parsons PE. The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults. *JAMA.* 1996;275(1):50-54.
32. Moss M, Guidot DM, Wong-Lambertina M, Ten Hoor T, Perez RL, Brown LA. The effects of chronic alcohol abuse on pulmonary glutathione homeostasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):414-419.
33. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1005-1011.
34. Moriarty SE, Shah JH, Lynn M, et al. Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking. *Free Radic Biol Med.* 2003;35(12):1582-1588.
35. Samiec PS, Drews-Botsch C, Flagg EW, et al. Glutathione in human plasma: Decline in association with aging, age-related macular degeneration, and diabetes. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(5):699-704.
36. Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, et al. Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: A randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1):181-189.
37. Jones DP, Coates RJ, Flagg EW, et al. Glutathione in foods listed in the national cancer institute's health habits and history food frequency questionnaire. *Nutr Cancer.* 1992;17(1):57-75.
38. He M, Openo K, McCullough M, Jones DP. Total equivalent of reactive chemicals in 142 human food items is highly variable within and between major food groups. *J Nutr.* 2004;134(5):1114-1119.
39. Michael DiNovi, PhD; US Food and Drug Administration. The 2006 Exposure Assessment for Acrylamide. <http://www.fda.gov/downloads/Food/FoodSafety/FoodContaminantsAdulteration/ChemicalContaminants/Acrylamide/UCM197239.pdf>. Published May 2006. Accessed January 21, 2011.
40. Linder M, De Burtet G, Sudaka P. Transport of glutathione by intestinal brush border membrane vesicles. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;123(3):929-936.
41. Hunjan MK, Evered DF. Absorption of glutathione from the gastro-intestinal tract. *Biochim Biophys Acta.* 1985;815(2):184-188.
42. Iantomasi T, Favilli F, Marraccini P, Magaldi T, Bruni P, Vincenzini MT. Glutathione transport system in human small intestine epithelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1330(2):274-283.
43. Hagen TM, Jones DP. Transepithelial transport of glutathione in vascularly perfused small intestine of rat. *Am J Physiol.* 1987;252(5 Pt 1):G607-613.
44. Hagen TM, Wierzbicka GT, Bowman BB, Aw TY, Jones DP. Fate of dietary glutathione: Disposition in the gastrointestinal tract. *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 1):G530-535.
45. Hagen TM, Wierzbicka GT, Sillau AH, Bowman BB, Jones DP. Bioavailability of dietary

- glutathione: Effect on plasma concentration. *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 1):G524-529.
46. Hagen TM, Aw TY, Jones DP. Glutathione uptake and protection against oxidative injury in isolated kidney cells. *Kidney Int.* 1988;34(1):74-81.
47. Hagen TM, Brown LA, Jones DP. Protection against paraquat-induced injury by exogenous gsh in pulmonary alveolar type ii cells. *Biochem Pharmacol.* 1986;35(24):4537-4542.
48. Furukawa T, Meydani SN, Blumberg JB. Reversal of age-associated decline in immune responsiveness by dietary glutathione supplementation in mice. *Mech Ageing Dev.* 1987;38(2):107-117.
49. Droge W, Pottmeyer-Gerber C, Schmidt H, Nick S. Glutathione augments the activation of cytotoxic t lymphocytes in vivo. *Immunobiology.* 1986;172(1-2):151-156.
50. Brown LA, Bai C, Jones DP. Glutathione protection in alveolar type ii cells from fetal and neonatal rabbits. *Am J Physiol.* 1992;262(3 Pt 1):L305-312.
51. Schwartz JL, Shklar G. Glutathione inhibits experimental oral carcinogenesis, p53 expression, and angiogenesis. *Nutr Cancer.* 1996;26(2):229-236.
52. Trickler D, Shklar G, Schwartz J. Inhibition of oral carcinogenesis by glutathione. *Nutr Cancer.* 1993;20(2):139-144.
53. Matkovics B, Barabas K, Szabo L, Berencsi G. In vivo study of the mechanism of protective effects of ascorbic acid and reduced glutathione in paraquat poisoning. *Gen Pharmacol.* 1980;11(5):455-461.
54. Oriana S, Bohm S, Spatti G, Zunino F, Di Re F. A preliminary clinical experience with reduced glutathione as protector against cisplatin-toxicity. *Tumori.* 1987;73(4):337-340.
55. Go YM, Jones DP. Cysteine/cystine redox signaling in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med.* 2010; doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.029
56. Moriarty-Craige SE, Ha KN, Sternberg P, Jr., Lynn M, Bressler S, Gensler G, Jones DP. Effects of long-term zinc supplementation on plasma thiol metabolites and redox status in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(2):206-211.
57. Aw TY, Wierzbicka G, Jones DP. Oral glutathione increases tissue glutathione in vivo. *Chem Biol Interact.* 1991;80(1):89-97.
58. Hagen TM, Bai C, Jones DP. Stimulation of glutathione absorption in rat small intestine by alpha-adrenergic agonists. *Faseb J.* 1991;5(12):2721-2727.
59. Hagen TM, Jones DP. Role of glutathione transport in extrahepatic detoxication. In: Taniguchi N, Higashi T, Sakamoto Y, Meister A, editors. *Glutathione centennial.* San Diego: Academic Press;1989. p. 423-4