

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 23 de Diciembre, 2021

### Haz las Matemáticas: "MATH +" Salva Vidas

Por Michael Passwater

(OMNS 23 de diciembre de 2020) A medida que la pandemia del SARS-CoV-2 se trasladaba a América del Norte, cinco médicos de cuidados intensivos con experiencia formaron la "Alianza de cuidados críticos Covid-19 de primera línea" (FLCCC Alliance).[\[1\]](#) Este grupo de trabajo, inicialmente compuesto por los médicos de cuidados intensivos Pierre Kory, G. Umberto Meduri, José Iglesias, Joseph Varon y Paul Marik, se dedicó y sigue estando dedicado a desarrollar y perfeccionar los protocolos de tratamiento contra Covid-19. En 2017, con la adición de hidrocortisona (cortisol) intravenosa, ácido ascórbico (vitamina C) y tiamina (vitamina B1) a la atención estándar de la sepsis, el Dr. Paul Marik encontró un gran éxito contra la sepsis, incluido el shock séptico. Esto se conoció como terapia "HAT" para la sepsis y fue un punto de partida para la Alianza FLCCC en la batalla contra Covid-19. Dada la complejidad de Covid-19, la terapia "HAT" se expandió rápidamente al protocolo "MATH +" protocolo para la atención de pacientes hospitalizados con Covid-19.

M = metilprednisolona; Dosis de carga de 80 mg y luego 40 mg cada 12 horas durante al menos 7 días y hasta que se transfiera fuera de la UCI

A = ácido ascórbico; 3 g IV cada 6 horas durante al menos 7 días y / o hasta que salga de la UCI

T = tiamina; 200 mg IV cada 12 horas

H = heparina (heparina de bajo peso molecular); 1 mg / kg subcutáneo cada 12 horas, a menos que esté contraindicado

+ = Vitamina D3, melatonina, zinc, magnesio, vitaminas del complejo B, atervastina, famotidina e intercambio plasmático terapéutico si está indicado

*"Si lo que está haciendo no funciona, cambie lo que está haciendo."* (Paul E. Marik, MD)

La intervención temprana y evitar la ventilación mecánica también fueron aspectos clave de su enfoque. Los resultados hasta julio de 2020 en dos hospitales que implementan el protocolo MATH + han completado la revisión por pares y ahora se publican en línea [\[2\]](#) Lo que encontraron parece milagroso. El equipo del Dr. Joseph Varon en United Memorial Medical Center en Houston, TX trató a 140 pacientes hospitalizados con Covid-19 hasta julio con una tasa de supervivencia

del 95.6%, y el equipo del Dr. Paul Marik en el Sentara Norfolk General Hospital en Norfolk, VA trató a 191 Covid hospitalizados -19 pacientes con una supervivencia del 93,9%. Una diferencia entre los sitios es que UMMC comienza el protocolo en el Departamento de Emergencias, mientras que Norfolk General comienza el protocolo en la UCI. En comparación, otros 461 hospitales de EE. UU., Reino Unido y China que no utilizaban el protocolo MATH + habían publicado tasas de supervivencia que oscilaban entre el 68% y el 84,4%. Dado que los CDC informaron más de 5,000 pacientes de Covid-19 hospitalizados en los Estados Unidos durante la última semana de noviembre, el uso generalizado de MATH + podría representar muchos miles de sobrevivientes adicionales en los próximos meses. A partir del 18/12/2020, la cantidad de médicos que informaron usar parte o la totalidad del protocolo MATH + aumentó a más de 120.

El artículo concluye:

"...los variados mecanismos fisiopatológicos identificados en COVID-19 probablemente requieran múltiples agentes terapéuticos que trabajen en conjunto para contrarrestar las diversas y deletéreas consecuencias de esta respuesta inmune aberrante. Es sumamente improbable que se encuentre una "fórmula mágica", o incluso un medicamento que sea eficaz en múltiples etapas de la enfermedad. **En cambio, el protocolo de tratamiento Math + ofrece una combinación económica de medicamentos con un perfil de seguridad bien conocido basado en un sólido fundamento fisiológico y una base de evidencia clínica cada vez mayor que potencialmente ofrece un enfoque que salva vidas para el tratamiento de los pacientes con COVID-19**".

Sobrevivir a una estadía en el hospital es excelente, pero mantenerse lo suficientemente bien como para no necesitar atención hospitalaria es aún mejor. La FLCCC Alliance ha desarrollado el protocolo I-MASK para la atención ambulatoria. [\[3\]](#) En octubre, el medicamento ivermectina se agregó a los protocolos para pacientes hospitalizados (MATH +) y ambulatorios (I-MASK). La ivermectina es un medicamento económico y ampliamente disponible que ganó el Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2015 por sus efectos antiparasitarios. [\[4\]](#) También parece ser un agente antivírico eficaz. [\[5-9\]](#)

Este estudio se suma a la pila de docenas de publicaciones, incluidos 2 ensayos controlados aleatorios prospectivos con vitamina D, que asocian mejores resultados de Covid-19 con suficiente vitamina D, zinc, vitamina C y / o selenoproteínas. [\[10-20\]](#)

Descubrimientos y recordatorios de la pandemia de SARS-CoV-2:

1. El ácido ascórbico es muy eficaz en la batalla contra agentes infecciosos conocidos y desconocidos. Esto se conoce desde la década de 1940. El trabajo reciente del Dr. Marik ha ayudado a ampliar nuestra comprensión del sinergismo

de curación antiinflamatorio y de células endoteliales (vasos sanguíneos) de la coadministración de ácido ascórbico y cortisol. [\[21-40\]](#)

- a. Los tres aspectos más graves de la enfermedad Covid-19 que amenazan la vida son la hiperinflamación, la hipercoagulación y la hipoxia grave. El impacto del ácido ascórbico en las células inmunes, las células endoteliales y los tejidos de las vías respiratorias ayuda a mitigar las tres preocupaciones. [\[21-23,31,41-53\]](#)
- b. En el entorno de cuidados intensivos, se ha demostrado que la coadministración intravenosa de cortisol y ácido ascórbico comienza a revertir el daño del glucocáliz y de las células endoteliales en cuestión de minutos.
- c. La dosificación frecuente para mantener un estado estable es mejor, porque el ácido ascórbico tiene una vida media corta. La intervención temprana es mejor, porque los glóbulos blancos activados dependen de un alto nivel de ácido ascórbico. Es útil tomar cantidades de gramos con cada comida y aumentar la ingesta hasta la tolerancia intestinal durante la enfermedad. Cuando está enfermo, es necesario tomar ácido ascórbico durante todo el día, mucho más del que se puede absorber en una sola sesión.

El Dr. Joseph Varon ha trabajado 270 días consecutivos y contando. Él y su equipo utilizan el protocolo MATH + y ven que > 95% de sus pacientes con Covid-19 sobreviven.

2. Los nutrientes no actúan solos; Es probable que los estudios observacionales y / o de intervención que prueben el efecto de la administración de nutrientes individuales pasen por alto los factores de confusión y las sinergias esenciales necesarias para un beneficio óptimo y evaluaciones precisas. [\[54-56\]](#)

3. Mantener un nivel de vitamina D en sangre de 40 a 80 ng / ml es una parte clave para optimizar la salud inmunológica.

- a. La vitamina D es una hormona poderosa que afecta la expresión y función de más de 3000 genes, y es un componente importante de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. El Dr. Will Taylor ha demostrado que dos de estos genes, TRXND1 y GCLC, se convierten en un importante campo de batalla durante la infección por SARS-Cov-2. Ha demostrado que el virus suprime la expresión de genes asociados con antioxidantes clave, reguladores de la síntesis de ADN, ferroptosis y estrés del retículo endoplásmico (TXNRD1, TXNRD3, GCLC, GPX4, SELENOF, SELENOK, SELENOM, SELENOS), mientras que la vitamina D regula positivamente dos de estos genes: TXNRD1 y GCL. [\[57\]](#)
- b. Los estudios de poblaciones tribales saludables en países no industrializados han demostrado niveles de vitamina D en sangre de 40 ng / ml. [\[58\]](#)
- c. En 1903, Niels Ryberg Finsen recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina "en reconocimiento a su contribución al tratamiento de

enfermedades... con radiación de luz concentrada, por lo que ha abierto una nueva vía para la ciencia médica". [\[59\]](#)

- d. La insuficiencia y deficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de muerte cardiovascular, muerte en UCI y muerte por Covid-19. [\[15,60,61\]](#)
- e. El magnesio es un co-factor esencial en el metabolismo de la vitamina D (además de ser un co-factor esencial para el ATP biológicamente activo). [\[60\]](#)
- f. Equilibrar la ingesta de D3 con vitamina K2 es importante para el metabolismo y la distribución óptimos del calcio. Una proporción de 125-250 mcg (5.000-10.000 UI) de D3 a 100 mcg de K2 MK7 es útil. [\[62,63\]](#)
- g. La enfermedad renal altera gravemente el metabolismo de la D3 y las selenoproteínas. [\[64,65\]](#)

4. La vitamina D y el selenio están íntimamente conectados en la bioquímica humana.

- a. El Dr. Schutze et al publicaron en 1999 que la regulación positiva efectiva de TXNRD1 por la vitamina D3 requería un nivel adecuado de selenio. [\[66\]](#)
- b. Tanto la D3 como el aminoácido esencial selenocisteína deben estar presentes en cantidades adecuadas para la producción eficaz de varias selenoproteínas en humanos. [\[67\]](#)
- c. Se ha demostrado que la co-suplementación con D3 y L-cisteína mejora el estado de los genes reguladores de GSH, CYP24A1 y vitamina D, incluida una mayor regulación positiva de la expresión de los genes PGC-1 alfa, NRF2 y GLUT-4 en comparación con D3 solo. [\[68\]](#)
- d. GSH, a su vez, aumenta la vitamina D circulante y aumenta las acciones de la vitamina D. [\[69-71\]](#)

5. La vitamina D y las selenoproteínas son necesarias para la formación y el mantenimiento de las células de memoria inmunitaria. La insuficiencia no solo aumenta el riesgo de enfermedades infecciosas, sino que también afecta el beneficio duradero de la inmunidad adaptativa frente a la infección. Esto también puede tener implicaciones para el éxito de los esfuerzos de vacunación. [\[12,13,72-75\]](#)

6. Las concentraciones de selenio de 70 a 150 ng / mL son consistentes con una buena salud en la población general. Los niveles de selenoproteína P en sangre de 4,3 +/- 1,0 mg / L se han asociado con mejores resultados en pacientes con Covid-19; Se ha demostrado que el mantenimiento de Zn y SELENOP dentro del rango de referencia indica altas probabilidades de supervivencia. [\[14,76-78\]](#)

7. La teoría de los gérmenes es útil, pero la constitución del huésped sigue siendo importante. La nutrición inadecuada sigue siendo el enemigo número #1 de la salud pública mundial y nacional.

- a. Los factores del hospedador influyen en la patogenicidad de muchos virus. Muchos factores impactantes del huésped son modificables y están relacionados con la nutrición. [79-83]
- b. Algunos virus mutan en cepas más dañinas cuando se replican en un ambiente desnutrido, particularmente en ambientes con deficiencia de selenio. La "desnutrición de segunda mano" es un concepto subestimado. Mientras las personas estén desnutridas, es probable que sigan surgiendo cepas más virulentas que luego también pongan en riesgo a las personas nutridas debido a las mutaciones virales. [84]
- c. La lucha contra las infecciones aumenta enormemente la demanda metabólica del cuerpo humano. Los virus también necesitan nutrientes; El robo y / o destrucción de los nutrientes del huésped y las proteínas esenciales impacta aún más la necesidad de nutrientes adicionales para que las personas eliminen y se recuperen de las infecciones. [76, 85-87]

*(Michael Passwater está certificado por la Sociedad Estadounidense de Patología Clínica como Tecnólogo Médico, especialista en Inmunoematología y Diplomado en Gestión de Laboratorios. Ha trabajado en laboratorios clínicos durante 28 años y tiene una Licenciatura en Tecnología Médica de la Universidad de Delaware. El hijo del Dr. Richard Passwater, ha tomado vitamina C y otros suplementos nutricionales desde antes de nacer.)*

## Referencias

1. Front Line Covid-19 Critical Care Alliance <https://covid19criticalcare.com>
2. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Marik PE. Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. Journal of Intensive Care Medicine. <https://doi.org/10.1177/0885066620973585>
3. FLCC Alliance (2020) I-MASK+ Protocol. <https://hardball.parkoffletter.org/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-I-MASK-Protocol-v6-2020-12-09-ENGLISH.pdf>
4. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/summary>
5. Tay MYF, Fraser JE, Chan WKK, et al. (2013) Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. Antiviral Research. 99:301-306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23769930>
6. Varghese FS, Kaukinen P, Gläsker S, et al. (2016) Discovery of berberine, abamectin and ivermectin as antivirals against chikungunya and other alphaviruses. Antiviral Research. 126:117-124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26752081>

7. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, et al. (2012) Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 443:851-856. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22417684>
8. King CR, Tessier TM, Dodge MJ, et al. (2020) Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin alpha/beta1 Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology*. 94:e00710-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32641484>
9. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. (2020) The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 178:104787. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251768>
10. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE* 15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
11. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. (2020) Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, 12:3361. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3361>
12. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. (2020) Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr*, 111:1297-1299. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa095>
13. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, et al. (2020) Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19. *Nutrients* 12:2098. <https://doi.org/10.3390/nu12072098>
14. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. (2021) Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age, and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biology* 38:101764. Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33126054>
15. Merzon E. (2020) Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J.* 287:3693-3702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32700398>
16. Castillo ME, Costa LME, Barrios JMV, et al. (2020) Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 203:105757. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>
17. Jungreis I, Kellis M. (2020) Mathematical analysis of Cordoba calcifediol trial suggest strong role for vitamin D in reducing ICU admissions of hospitalized

COVID-19 patients. MedRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.11.08.20222638>

18. Grassroots Health Nutrient Research Institute. <https://www.grassrootshealth.net>

19. Polonikov, A. (2020) Endogenous deficiency of glutathione as the most likely cause of serious manifestations and death in COVID-19 patients. ACS Infect Dis 2020, 6, 7, 1558-1562. <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.0c00288>

20. Horowitz RI, Freeman PR, Bruzzese J. (2020) Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. Respir Med Case Rep 2020, 101063. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2020.101063>

21. Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. (2014) Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1. BMC Complementary and Alternative Medicine 2014, 14:442-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387896>

22. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. (2014) Vitamin C revisited. Critical Care 18:460-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110>

23. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Natarajan R, et al. (2014) Phase I Safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. Journal of Translational Medicine, 12:32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484547>

24. Gu W, Cheng A, Barnes H, Kuhn B, Schivo M. (2014) Vitamin C Deficiency Leading to Hemodynamically Significant Bleeding. JSM Clinical Case Reports. 2:1046. <http://www.jscimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1046.pdf>

25. Manning J, Mitchell B, Appaduras DA, May JM, et al. (2013) Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. Antioxid Redox Signal. 19:2054-2067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249337>

26. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) Ascorbate stimulates endothelial nitric oxide synthase enzyme activity by rapid modulation of its phosphorylation status. Free Radic Biol Med. 2012 May 15; 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>

27. Reddell L, Cotton BA. (2012) Antioxidant and micronutrient supplementation in trauma patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 15:181-187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22261953>

28. May JM, Qu ZC. (2010) Ascorbic Acid Prevents Increased Endothelial Permeability Caused by Oxidized Low Density Lipoprotein. *Free Radical Res.* 44:1359-1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815791>
29. Duconge J, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, et al. (2008) Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate. *P R Health Sci J.* 27:7-19. <http://prhsj.rcm.upr.edu/index.php/prhsj/article/view/13>
30. Deicher R, Ziai F, Begknayer C, et al. (2005) Low Total Vitamin C Plasma Level Is a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 16:1811-1818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814831>
31. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem,* 274:8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
32. Leibovitz B, Siegel BV. (1978) Ascorbic acid, neutrophil function, and the immune response. *Int J Vitam Nutr Res.* 48:159-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357320>
33. Klenner FR. (1971) Observations on the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed Beyond the Range of a Vitamin in Human Pathology. *J Applied Nutrition,* 1971, Vol 23:61-87. [https://jeffreydachmd.com/wp-content/uploads/2013/07/Ascorbic\\_Acid\\_Fred\\_klenner\\_1971.pdf](https://jeffreydachmd.com/wp-content/uploads/2013/07/Ascorbic_Acid_Fred_klenner_1971.pdf)
34. Lee RE. (1961) Ascorbic Acid and the Peripheral Vascular System. *Ann N Y Acad Sci.* 92:295-301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13760268>
35. Lee RE, Holze EA. (1951) Nutritional factors in hemodynamics: dissociation of pressor response and hemorrhage resistance in avitaminosis C. *Proc Soc Exp Biol Med.* 76:325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14827915>
36. McCormick WJ. (1951) Vitamin C in the Prophylaxis and Therapy of Infectious Diseases. *Arch Pediatr,* 68:1-9.
37. Klenner FR. (1949) The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *Journal of Southern Medicine and Surgery,* 111:209-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18147027> [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1949-v111-n7-p209.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1949-v111-n7-p209.htm)
38. Klenner FR. (19448) Virus Pneumonia and its Treatment with Vitamin C. *Journal of Southern Medicine and Surgery,* 110:36-38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18900646> [https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/CP/Klenner\\_1948\\_ch.pdf](https://www.mv.helsinki.fi/home/hemila/CP/Klenner_1948_ch.pdf)



39. Lee RE, Lee NZ. (1947) The peripheral vascular system and its reactions in scurvy; an experimental study. *Am J Physiol*, 149:465-475. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20239975>
40. Jungeblut CW. (1935) Inactivation of Poliomyelitis Virus in vitro by Crystalline Vitamin C (Ascorbic Acid). *J Exp Med*, 62:517-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19870431>
41. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. (2020) Quercetin and Vitamin C: An experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Front Immunol*, 11:1451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32636851>
42. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. (2020) The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 18:99-101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852327>
43. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest*, 152:954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739448>
44. de Melo AF, Homem-de-Mello M. (2020) High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*, 24:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792018>
45. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients*, 10:1762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30441816>
45. May JM, Qu ZC. (2011) Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors*, 37:46-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328627>
46. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. (1995) Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *J Cell Physiol*, 163:393-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706381>
47. Han M, Pendem S, Teh SL, Sukumaran DK, Wu F, Wilson JX. (2010) Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:128-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840845>
48. Khan HMW, Parikh N, Megah SM, Predeteanu GS. (2020) Unusual Early Recovery of a Critical COVID-19 After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep*, 21:e925521 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838>

49. Bharara A, Grossman C, Grinnon D, et al. (2016) Intravenous Vitamin C Administered as Adjunctive Therapy for Recurrent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Case Rep Crit Care*. 2016:8560871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891260>
50. May JM, Harrison FE. (2013) Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxid Redox Signal*. 19:2068-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581713>
51. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. (2017) Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*, 151:1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
52. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest*, 152:954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739448>
53. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC, Hecker MR, May JM. (2016) Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *Am J Physiol Cell Physiol*. 311:C652-C662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605450>
54. Ferry M, Coley N, Andrieu S, et al. (2013) How to design nutritional intervention trials to populations and apply for efficacy claims: a statement from the international academy on nutrition and aging task force. *J Nutr Heal Aging*. 17:619-523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933873>
55. Bieri JG. (1964) Synergistic effects between antioxidants and selenium or vitamin E. *Biochem Pharmacol*. 13:1465-1470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14239620>
56. Badmaev V, Majeed M, Passwater RA. (1996) Selenium: A Quest for Better Understanding. *Altern Ther Health Med*. 2:59-62, 65-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8795924>
57. Taylor, E.W. RNA viruses vs. DNA synthesis: a general viral strategy that may contribute to the protective antiviral effects of selenium. Preprints 2020, 10.20944/preprints202006.0069.v1, 2020060069, <http://doi.org/10.20944/preprints202006.0069.v1>
58. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. (2012) Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr*. 108:1557-1561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22264449>

59. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1903. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1903/summary>

60. Dean C (2017) The Magnesium Miracle, 2nd Ed. Ballantine Books. ISBN-13 : 978-0399594441

61. Deng X, Song Y, Manson JE, et al. (2013) Magnesium, vitamin D status and mortality: results from US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001 to 2006 and NHANES III. BMC Med, 11:187. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981518>

62. Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, et al. (2013) Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 17:2433-2440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089220>

63. Schwalfenberg GK. (2017) Vitamins K1 and K2: The Emerging Group of Vitamins Required for Human Health. J Nutr Metab. 2017:6254836. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28698808>

64. Bosworth C, de Boer IH. (2013) Impaired vitamin D metabolism in CKD. Semin Nephrol. 33:158-168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23465502>

65. Reinhardt W, Dolff S, Benson S, et al. (2015) Chronic Kidney Disease Distinctly Affects Relationship Between Selenoprotein P Status and Serum Thyroid Hormone Parameters. Thyroid. 25:1091-1096. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26348725>

66. Schütze N, Fritsche J, Ebert-Dumig R, et al. (1999) The selenoprotein thioredoxin reductase is expressed in peripheral blood monocytes and THP1 human myeloid leukemia cells--regulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and selenite. Biofactors, 10:329-338, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10619700>

67. Jain SK, Micinski D. (2013) Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. Biochem Biophys Res Commun 437:7-11, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770363>

68. Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. (2014) Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. Clin Endocrinol (Oxf) 81:458-466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24628365>

69. Parsanathan R, Jain SK. (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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616013>

70. Fan YG, Pang ZQ, Wu TY, et al. (2020) Vitamin D deficiency exacerbates Alzheimer-like pathologies by reducing antioxidant capacity. *Free Radic Biol Med.* 161:139-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068737>
71. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, et al. (2017) Glutathione Stimulates Vitamin D Regulatory and Glucose Metabolism Genes, Lowers Oxidative Stress and Inflammation, and Increases 25-Hydroxy-Vitamin D Levels in Blood: A Novel Approach to Treat 25-Hydroxyvitamin D Deficiency. *Antioxid Redox Signal.* 29:1792-1807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30160165>
72. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. (2019) Selenium, Selenoproteins, and Viral Infection. *Nutrients,* 11:2101. <https://doi.org/10.3390/null092101>
73. Huang Z, Rose AH, Hoffman PR. (2012) The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 16:705-743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955027>
74. Cantorna MT, Snyder L, Lin YOD, Yang L. (2015) Vitamin D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D Regulation of T cells. *Nutrients,* 7:3011-3021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039>
75. Looman KIM, Jansen MAE, Voortman T, et al. (2017) The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The generation R Study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 28:579-587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686349>
76. Taylor EW, Radding W. (2020) Understanding Selenium and Glutathione as Antiviral Factors in COVID-19: Does the Viral M pro Protease Target Host Selenoproteins and Glutathione Synthesis? *Front Nutr* 7:143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984400>
77. Bellinger FP, Ramoy AV, Reeves MA, Berry MJ. (2009) Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J,* 422:11-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627257>
78. Hiffler L, Rakotoambinina B. (2020) Selenium and RNA viruses interactions: Potential implications for SARSCov-2 infection (COVID-19). *Front Nutr.* 7:164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015130>
79. Beck MA, Levander OA, Handy J. (2003) Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr.* 133(5 Suppl 1):1463S-1467S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730444>
80. Cunningham-Rundles S, McNeeley DF, Moon A.(2005) Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 115:1119-1128; quiz 1129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15940121>

81. Hoffmann PR, Berry MJ. (2008) The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res.* 52:1273-1280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18384097>
82. Taylor AK, Cao W, Vora KP, et al. (2013) Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice. *J Infect Dis.* 207:501-510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22949306>
83. Beck MA, Handy J, Levander OA. (2004) Host nutritional status: the neglected virulence factor. *Trends Microbiol.* 12:417-423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15337163>
84. Harthill M. (2011) Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res.* 143:1325-1336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21318622>
85. Mak TW, Grusdat M, Duncan GS, et al. (2017) Glutathione Primes T cell Metabolism for Inflammation. *Immunity.* 46:675-689, 1089-1090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28423341>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28636957>
86. Leibovitz B, Siegel BV. (1978) Ascorbic acid, neutrophil function, and the immune response. *Int J Vitam Nutr Res.* 48:159-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357320>
87. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, et al. (2013) Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. *Antioxid Redox Signal.* 19:2054-2067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249337>