

Faites le calcul : "MATH+" Sauve des Vies

par Michael Passwater

(OMNS 23 décembre 2020) Alors que la pandémie de SRAS-CoV-2 se propageait en Amérique du Nord, cinq médecins expérimentés en soins intensifs ont formé la "Front Line Covid-19 Critical Care Alliance" (*FLCCC Alliance*). Ce groupe de travail, initialement composé des médecins de soins intensifs Pierre Kory, G. Umberto Meduri, Jose Iglesias, Joseph Varon et Paul Marik, était et reste dévoué au développement et au perfectionnement des protocoles de traitement contre le Covid-19. En 2017, avec l'ajout de l'hydrocortisone (cortisol), de l'acide ascorbique (vitamine C) et de la thiamine (vitamine B1) par voie intraveineuse aux soins standard de la septicémie, le Dr Paul Marik a obtenu de grands succès contre la septicémie, y compris le choc septique. Cette thérapie, connue sous le nom de "HAT" pour la septicémie, a été le point de départ de l'Alliance de la FLCCC dans la lutte contre le Covid-19. Étant donné la complexité du Covid-19, la thérapie "HAT" a rapidement été étendue au protocole "MATH+" pour les soins des patients hospitalisés pour le Covid-19.

M = Methylprednisolone; 80 mg en dose de charge, puis 40 mg toutes les 12 heures pendant au moins 7 jours et jusqu'au transfert hors de l'unité de soins intensifs (USI)

A = Acide SAscorbique; 3 g IV par 6 H, au moins pendant 7 jours et/ou jusqu'à transfert hors de l'USI

T = Thiamine; 200 mg IV parq 12 H

H = Héparine (hé pazrine à faible poids moléculaire); 1 mg/Kg en sous-cutané toutes les 12 H, sauf contre-indication

+ = **Vitamine D3**, mélatonine, zinc, magnésium, complexe de vitamines B, atorvastatine, famotidine, et l'échange plasmatique thérapeutique si indiqué

"Si ce que vous faites ne marche pas, changez alors votre manière de faire." (Paul E. Marik, MD)

L'intervention précoce et le fait d'éviter la ventilation mécanique étaient également des aspects clés de leur approche. Les résultats obtenus jusqu'en juillet 2020 dans deux hôpitaux appliquant le protocole MATH+ ont fait l'objet d'un examen par les pairs et sont maintenant publiés en ligne [2]. L'équipe du Dr Joseph Varon du United Memorial Medical Center de Houston, TX, a traité 140 patients hospitalisés souffrant de Covid-19 jusqu'en juillet avec un taux de survie de 95,6 %, et l'équipe du Dr Paul Marik du Sentara Norfolk General Hospital de Norfolk, VA, a traité 191 patients hospitalisés souffrant de Covid-19 avec un taux de survie de 93,9 %. Une différence entre les sites est que l'UMMC commence le protocole dans le service des urgences alors que le Norfolk General commence le protocole dans l'unité de soins intensifs. En comparaison, 461 autres hôpitaux aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Chine n'utilisant pas le protocole MATH+ ont publié des taux de survie allant de 68 % à 84,4 %. Le CDC ayant rapporté plus de 5 000 patients hospitalisés sous Covid-19 aux États-Unis au cours de la dernière semaine de novembre, une large utilisation du MATH+ pourrait représenter plusieurs milliers de survivants supplémentaires au

cours des prochains mois. Au 18/12/2020, le nombre de médecins déclarant utiliser tout ou partie du protocole MATH+ est passé à plus de 120.

L' article conclut :

"...les divers mécanismes physiopathologiques identifiés dans COVID-19 nécessitent probablement de multiples agents thérapeutiques travaillant de concert pour contrer les conséquences diverses et délétères de cette réponse immunitaire aberrante. Il est extrêmement peu probable qu'une "solution miracle" soit trouvée, ou même un médicament qui serait efficace à plusieurs stades de la maladie. **Le protocole de traitement Math+ propose au contraire une combinaison peu coûteuse de médicaments dont le profil de sécurité est bien connu et qui repose sur une solide justification physiologique et une base de preuves cliniques de plus en plus importante, ce qui pourrait permettre de sauver la vie des patients atteints de COVID-19"**.

Survivre à un séjour à l'hôpital, c'est bien, mais rester suffisamment bien pour ne pas avoir besoin de soins hospitaliers, c'est encore mieux. L'Alliance FLCCC a développé le protocole I-MASK pour les soins ambulatoires. En octobre, le médicament ivermectine a été ajouté aux protocoles pour les patients hospitalisés (MATH+) et les patients externes (I-MASK). L'ivermectine est un médicament peu coûteux et largement disponible qui a reçu le prix Nobel de Physiologie ou de Médecine en 2015 pour ses effets antiparasitaires [4]. Elle semble également être un agent antiviral efficace. [5-9]

Cette étude s'ajoute à la pile de dizaines de publications, dont deux essais prospectifs randomisés et contrôlés sur la vitamine D, associant de meilleurs résultats pour Covid-19 à une quantité suffisante de vitamine D, de zinc, de vitamine C et/ou de sélénoprotéines. [10-20]

Découvertes et rappels de la pandémie de SRAS-CoV-2 :

1. L'acide ascorbique est très efficace dans la lutte contre les agents infectieux connus et inconnus. Cela est connu depuis les années 1940. Les récents travaux du Dr Marik ont permis d'approfondir notre compréhension de la synergie entre les anti-inflammatoires et la guérison des cellules endothéliales (vaisseaux sanguins) grâce à l'administration conjointe d'acide ascorbique et de cortisol. [21-40]

- a) Les trois principaux aspects de la grave maladie Covid-19 qui mettent la vie en danger sont l'hyperinflammation, l'hypercoagulation et l'hypoxie grave. L'impact de l'acide ascorbique sur les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les tissus des voies respiratoires contribue à atténuer ces trois préoccupations. [21-23,31,41-53]
- b) Dans le cadre des soins intensifs, il a été démontré que l'administration concomitante intraveineuse de cortisol et d'acide ascorbique commence à restaurer le feutrage micro fibrillaire cellulaire (glycocalyx) et à remédier le dommage des cellules endothéliales en quelques minutes.
- c) Il est préférable d'administrer des doses fréquentes pour maintenir un état stable, car l'acide ascorbique a une courte demi-vie. Une intervention précoce est préférable, car les globules blancs activés dépendent d'un niveau élevé d'acide ascorbique. Il est utile de prendre des quantités de l'ordre du gramme à chaque repas et d'augmenter l'apport à la tolérance intestinale pendant la maladie. En cas de maladie, il est nécessaire de prendre de l'acide ascorbique tout au long de la journée, bien plus que ce qui peut être absorbé en une seule séance.

Le Dr Joseph Varon a travaillé pendant 270 jours consécutifs, lui et son équipe, utilisant le protocole MATH+. Ils ont vu un plus de 95 % de leurs patients atteints de Covid-19, survivre.

2. Les nutriments ne fonctionnent pas seuls ; les études d'observation et/ou d'intervention qui testent l'effet de l'administration d'un seul nutriment risquent de ne pas tenir compte des facteurs de confusion et des synergies essentielles nécessaires pour obtenir un bénéfice optimal et une évaluation précise.[54-56]

3. Le maintien d'un taux de vitamine D dans le sang de 40 à 80 ng/mL est un élément clé de l'optimisation de la santé immunitaire.

- a. La vitamine D est une hormone puissante, qui a un impact sur l'expression et la fonction de plus de 3 000 gènes, et est un composant majeur des systèmes immunitaires inné et adaptatif. Le Dr Will Taylor a montré que deux de ces gènes, *TRXND1* et *GCLC*, sont devenus un important champ de bataille lors de l'infection par le SRAS-Cov-2. Il a montré que le virus supprime l'expression des gènes associés aux principaux antioxydants, régulateurs de la synthèse de l'ADN, de la ferroptose et du stress du réticulum endoplasmique (*TXNRD1*, *TXNRD3*, *GCLC*, *GPX4*, *SELENOF*, *SELENOK*, *SELENOM*, *SELENOS*), tandis que la vitamine D régule de manière significative deux de ces gènes : *TXNRD1* et *GCLC*. [57]
- b. Des études sur des populations tribales en bonne santé dans des pays non industrialisés ont montré des taux de vitamine D dans le sang de 40 ng/mL. [58]
- c. En 1903, **Niels Ryberg Finsen** a reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine "en reconnaissance de sa contribution au traitement des maladies... par rayonnement lumineux concentré, grâce auquel il a ouvert une nouvelle voie pour la science médicale".(photothérapie) [59]
- d. L'insuffisance et la carence en vitamine D ont été associées à un risque accru de décès cardiovasculaire, de décès en USI et de décès par Covid-19. [15,60,61]
- e. Le magnésium est un cofacteur essentiel dans le métabolisme de la vitamine D (ainsi qu'un cofacteur essentiel pour l'ATP biologiquement actif).[60]
- f. Il est important d'équilibrer l'apport en D3 et en vitamine K2 pour optimiser le métabolisme et la distribution du calcium. Un rapport de 125-250 mcg (5.000-10.000 UI) de D3 à 100 µg de K2 MK7 est utile. [62,63]
- g. La maladie rénale entrave sérieusement le métabolisme du D3 et des sélénoprotéines. [64,65]

4. Vitamine D et Sélénium sont intimement liés dans le biochimie humaine.

- a. Le Dr Schutze et al ; ont publié en 1999 que la régulation efficace de la *TXNRD1* par la vitamine D3 nécessitait un niveau adéquat de sélénium. [66]
- b. La D3 et l'acide aminé essentiel sélénocystéine doivent être présents en quantités suffisantes pour permettre la production efficace de plusieurs sélénoprotéines chez l'homme. [67]
- c. Il a été démontré que la co-administration de D3 et de L-cystéine améliore le statut des gènes de régulation de la GSH, du *CYP24A1* et de la vitamine D, y compris une plus grande régulation à la hausse de l'expression des gènes *PGC-1alpha*, *NRF2* et *GLUT-4* par rapport à la D3 seule.[68]
- d. La GSH, à son tour, augmente la circulation de la vitamine D et renforce l'action de la vitamine D. [69-71]

5. La vitamine D et les sélénoprotéines sont nécessaires à la formation et au maintien des cellules de la mémoire immunitaire. Non seulement l'insuffisance augmente le risque de maladie infectieuse, mais elle a également un impact sur le bénéfice durable de l'immunité adaptative contre

l'infection. Cela peut également avoir des conséquences sur le succès des efforts de vaccination. [12,13,72-75]

6. Des concentrations de sélénium de 70 à 150 ng/mL sont compatibles avec un bon état de santé de la population générale. Des taux sanguins de sélénoprotéine P compris entre 4,3 +/- 1,0 mg/L ont été associés à une amélioration des résultats chez les patients atteints de Covid-19 ; il a été démontré que le maintien du Zn et du SELENOP dans la plage de référence indique des chances de survie élevées. [14,76-78]

7. La théorie des germes est utile, mais la constitution de l'hôte importe toujours. Une alimentation inadéquate reste l'ennemi n°1 de la santé publique mondiale et nationale.

1. Les facteurs liés à l'hôte ont une incidence sur la pathogénicité de nombreux virus. De nombreux facteurs d'hôtes influents sont modifiables et liés à la nutrition. [79-83]
2. Certains virus mutent en souches plus nocives lorsqu'ils se reproduisent dans un environnement mal nourri - en particulier dans les environnements déficients en sélénium. La "malnutrition de seconde main" est un concept sous-estimé. Tant que les gens sont mal nourris, il est probable que des souches plus virulentes continuent d'apparaître, ce qui met également en danger les personnes nourries en raison des mutations virales. [84]
3. La lutte contre les infections augmente considérablement la demande métabolique du corps humain. Les virus ont également besoin de nutriments ; le vol et/ou la destruction des nutriments de l'hôte et des protéines essentielles ont également des répercussions sur le besoin de nutriments supplémentaires pour que les personnes puissent éliminer les infections et s'en remettre. [76, 85-87]

(Michael Passwater est certifié par l'American Society for Clinical Pathology en tant que technologue médical, spécialiste en immuno-hématologie et diplômé en gestion de laboratoire. Il a travaillé dans des laboratoires cliniques pendant 28 ans et est titulaire d'une licence en technologie médicale de l'université du Delaware. Fils du Dr Richard Passwater, il a pris de la vitamine C et d'autres compléments alimentaires avant même sa naissance).

Références

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, GlÃsker 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/acscinfecdis.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
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
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
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. SchÃ¼tze 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/nu11092101>
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)₂D 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 SARS-Cov-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>