

## Vitamines et minéraux pour réduire le risque de maladie : une preuve de plus

de Robert G. Smith, PhD, rédacteur Associé

(OMNS 15 avr. 2021) Il existe encore une énorme censure d'informations sur le protocole des vitamines C, D, du magnésium, du zinc et du sélénium pour réduire le risque de Covid- [1] Par exemple, cette censure a été perpétuée par des médecins qui n'ont pas étudié la nutrition à l'école de médecine et par des organismes gouvernementaux qui se sont contentés de la promotion des suppléments nutritionnels uniquement afin de prévenir des carences flagrantes comme le scorbut. Les gens disent que ce protocole n'est pas efficace parce qu'il n'existe pas d'études randomisées en double aveugle montrant son efficacité. Ce type d'étude n'a pas été réalisé pour de nombreuses raisons, notamment la méthode scientifique dominante qui n'étudie qu'un seul nutriment à la fois, la rareté des fonds disponibles pour tester les protocoles nutritionnels - étant donné que la plupart des financements pour les traitements médicaux proviennent des sociétés pharmaceutiques, et la politique de l'establishment médical. [1] Il serait utile d'organiser une étude correctement menée pour tester l'efficacité d'un protocole de supplémentation pour prévenir les infections, les hospitalisations et la mortalité. Si les doses que nous savons sûres pouvaient être prouvées efficaces dans une étude randomisée en double aveugle, alors la supplémentation prophylactique pourrait être soutenue par les autorités. Comment le domaine de la médecine orthomoléculaire peut-il organiser une telle étude ? Le coronavirus évoluant vers de nouvelles variantes, une telle étude resterait utile pour sauver des vies. Et une étude correctement organisée, axée sur des niveaux adéquats de nutriments essentiels, peut également permettre de vérifier la réduction du risque pour une grande variété d'autres maladies.

### Efficacité

Des études cliniques, des études de cas et l'expérience directe de plusieurs décennies ont montré l'importance de doses adéquates de nutriments essentiels dans la prévention et le traitement des maladies. Ce point doit être mis en lumière dans le cadre de la pandémie actuelle de COVID-19. La thérapie nutritionnelle repose solidement sur des principes biologiques fermes et des connaissances biochimiques établies, accumulées au cours du siècle dernier. Par exemple, on sait que des doses adéquates de **vitamine C**, supérieures à l'AJR, peuvent prévenir une infection virale, puis améliorer le rétablissement après une infection et apporter de nombreux autres avantages pour la santé [1-56]. Dans le cas d'une pneumonie grave causée par une infection au COVID-19, les taux de vitamine C peuvent chuter brusquement, et causer ainsi un scorbut local [1-4] La **vitamine D** est essentielle à une grande variété de signaux hormonaux dans l'organisme et, au-delà de sa fonction de soutien de la santé osseuse, elle est nécessaire à un système immunitaire fort. Diverses études ont montré que la vitamine D réduit le risque d'infections virales telles que la grippe et le rhume, ainsi que le COVID-19, et l'on sait que de faibles niveaux de vitamine D constituent un risque de mauvais résultats hospitaliers [54-68] Le **magnésium** est essentiel au bon fonctionnement de centaines de voies biochimiques dans l'organisme, y compris de nombreuses voies liées à la fonction de la vitamine D dans le système immunitaire et le rétablissement après une maladie [69-73]. Le **zinc** et le **sélénium** sont connus pour leur importance dans le rétablissement après une inflammation, une infection ou une septicémie [55, 74, 75] Et un protocole incluant tous ces nutriments essentiels et d'autres connus pour être importants pour la santé, est susceptible d'apporter des avantages

synergiques encore plus importants pour soutenir la santé et réduire le risque de maladie. [7-9, 23-25, 58, 76]

## Sécurité

Bien que les doses cliniquement efficaces de vitamines et de minéraux soient supérieures à l'AJR, on sait qu'elles sont sans danger pour la très grande majorité de la population adulte. La **vitamine C** prise à une dose de 1000-3000 mg par jour en prises fractionnées est sûre et bien tolérée par la plupart des gens. La **vitamine D**, à raison de 5 000 à 10 000 UI par jour, est sans danger [58]. Le **magnésium**, à raison de 400 à 600 mg par jour sous une forme facilement absorbable, est sans danger pour tous les individus, à l'exception de ceux dont la fonction rénale est gravement altérée, qui souffrent de bloc cardiaque, d'occlusion intestinale et de myasthénie grave [73]. Le **zinc** est sans danger à une dose de 20 à 50 mg par jour chez la plupart des individus. Le **sélénium** est sans danger à une dose de 200 mcg par jour chez la plupart des individus. Un protocole comprenant au moins ces doses de nutriments essentiels peut aider à prévenir et à inverser les infections virales.

## Conditions préalables

Bien que des études interventionnelles randomisées en double aveugle soient nécessaires pour tester la sécurité et l'efficacité d'un nouveau médicament potentiel dans la réduction du risque d'infection, [77] une étude portant sur un protocole nutritionnel comprenant des nutriments essentiels diffère à plusieurs égards.

Tout d'abord, puisque tout le monde a besoin de tous les nutriments essentiels, notre corps contient déjà une partie de chaque nutriment. Il est donc nécessaire de prendre en compte les niveaux existants et d'ajuster les doses en conséquence pour chaque individu de l'étude. Les personnes qui ont des niveaux adéquats ne s'amélioreront probablement pas beaucoup, car les doses d'intervention ne diminueront pas autant leur risque que pour les autres qui sont carencés. De plus, les protocoles les plus efficaces comprennent plusieurs nutriments essentiels parce qu'ils sont symbiotiques, de sorte que les études portant sur un seul nutriment (comme c'est le cas pour les médicaments) passeront à côté d'une grande partie de l'efficacité totale. Ainsi, les doses de tous les nutriments d'une étude doivent être variées pour tester leurs combinaisons. En outre, l'absorption des nutriments provenant du régime alimentaire ou d'un protocole spécifique de compléments peut différer d'un individu à l'autre pour diverses raisons, notamment le mode de vie, l'âge, le régime alimentaire normal et les facteurs génétiques. Par conséquent, l'étude doit déterminer les niveaux de nutriments existants de chaque individu avant et suite à la prise du protocole de vitamines et de minéraux. [78,79]

En second lieu, de nombreuses études sur les nutriments essentiels qui ne sont pas réalisées selon un protocole randomisé en double aveugle (ECR), par exemple les études environnementales ou épidémiologiques, sont souvent observationnelles. Celles-ci ne comportent pas de traitement interventionnel, mais étudient soigneusement l'effet d'un nutriment essentiel dans l'alimentation, en tenant compte d'autres facteurs susceptibles d'affecter un risque. Une étude observationnelle peut déterminer l'association d'une réduction du risque avec le fait de vivre dans un environnement spécifique où un nutriment est présent, par exemple, l'avantage de vivre à une latitude équatoriale ensoleillée où les niveaux de vitamine D sont généralement plus élevés. Bien que les études d'observation soient souvent plus vastes et plus diversifiées, comprenant plus d'individus et différents environnements ou pays, elles sont largement considérées comme ne constituant pas un

test valide de l'efficacité d'un traitement, car aucun traitement n'est administré et la causalité ne peut ostensiblement pas être déterminée.

Cependant, les études observationnelles peuvent s'appuyer sur des connaissances biochimiques connues pour fournir une cause probable à un effet observé. Par exemple, on sait que la vitamine C et la vitamine D sont toutes deux essentielles au système immunitaire, ce qui confirme les conclusions des études d'observation selon lesquelles ces vitamines, à des doses adéquates, peuvent réduire le risque d'infection et améliorer la guérison. Ces connaissances corroborent également les études qui montrent des carences en vitamines C et D, en magnésium, en zinc et en sélénium chez les patients atteints de pneumonie et/ou de septicémie graves[1-75]. De plus, les études d'observation peuvent étendre les connaissances scientifiques pertinentes pour une étude randomisée en double aveugle. Par exemple, les groupes inclus dans un ECR peuvent être déterminés en fonction des connaissances préalables recueillies dans le cadre d'études d'observation - en substance, il s'agit de vérifier si l'association prouvée par les études d'observation plus larges est fortuite ou causale.

## **Ethique**

Une autre différence importante entre les études sur les nutriments essentiels et les médicaments est que, puisque les nutriments sont connus pour être essentiels, il est contraire à l'éthique de permettre aux individus participant à une étude de succomber à un manque de nutriments. Par conséquent, tout avantage des nutriments essentiels démontré par des études antérieures doit être pris en compte. Par exemple, le groupe témoin d'un ECR qui étudie l'effet des nutriments essentiels doit recevoir au moins les apports quotidiens minimums, provenant de leur régime alimentaire normal et/ou d'une supplémentation, qui sont connus pour être essentiels. Cependant, après avoir testé les niveaux de nutriments, chaque individu pourrait en principe donner la permission d'être assigné en aveugle à un groupe témoin qui ne reçoit pas les doses les plus élevées. Mais les personnes qui se sont renseignées sur les niveaux optimaux de nutriments ne choisiraient probablement pas d'être incluses dans une telle étude qui pourrait attribuer des niveaux de nutriments inférieurs. Par conséquent, une étude par observation qui n'attribue pas de doses, mais se contente de mesurer leurs niveaux, peut être considérée comme la plus éthique. Les méthodes exactes utilisées pour constituer les différents groupes de contrôle et de traitement, ainsi que les doses fournies, devront être soigneusement étudiées.

## **Autres conditions**

En outre, étant donné qu'une excellente nutrition est largement connue pour améliorer la santé, une étude qui teste l'effet d'un protocole nutritionnel sur la prévention des infections pourrait utilement être étendue au-delà de son objectif initial. Par exemple, si elle était réalisée sur une durée plus longue que 12 mois, elle pourrait vérifier les doses nécessaires pour réduire le risque de diverses maladies évolutives associées au vieillissement, à l'indice de masse corporelle ou au régime alimentaire. Bien que l'on sache que de petites doses de nutriments essentiels sont bénéfiques, une étude interventionnelle testant différentes doses pourrait être étendue pour vérifier quelle réduction du risque de maladie cardiovasculaire, de diabète ou de cancer peut être obtenue avec des doses adéquates, sûres et plus élevées.

## **Conditions indispensables de l'étude**

1. Tester l'efficacité du protocole en utilisant un paradigme de dosage (c'est-à-dire interventionnel) pour réduire le risque d'infection, le besoin d'hospitalisation et la mortalité.

Ceci est compatible avec d'autres formes de protection, par exemple la vaccination, la distanciation sociale et le port de masques.

2. Être un essai contrôlé randomisé (ECR) en double aveugle avec plusieurs combinaisons de dosage différentes, ainsi que des contrôles placebo.
3. Mesurer et prendre en compte les niveaux de vitamines et de minéraux existants dans les groupes d'étude entrants.
4. Être d'une durée suffisante, de préférence de 6 à 12 mois ou plus, pour que les éventuelles carences en vitamines et minéraux puissent être comblées. On sait notamment que la vitamine D et le magnésium nécessitent dans certains cas plusieurs mois de supplémentation pour atteindre des niveaux adéquats lorsqu'un individu est carencé.
5. Être menée avec un nombre suffisant d'individus pour montrer une signification statistique.
6. Inclure des groupes dont le statut diffère en ce qui concerne l'état de la maladie. Certains groupes devraient être en excellente santé et ne présenter aucun symptôme, mais d'autres groupes devraient comprendre des individus présentant divers facteurs de risque connus. Par exemple, des groupes comprenant des personnes âgées ou obèses, ou des groupes présentant des symptômes, ou ayant été hospitalisés.
7. Tester des groupes de plusieurs populations différentes, y compris différents groupes ethniques, dans différents pays, différentes régions géographiques et différents climats.
8. Inclure des groupes qui n'ont pas été vaccinés contre le Covid-19.
9. Vérifiez les taux d'infection pour les différentes variantes du coronavirus.

## **Organisation**

Les grandes études cliniques étant généralement très coûteuses, l'étude pourrait commencer par plusieurs petits groupes comprenant, par exemple, plusieurs centaines d'individus. Elle pourrait être financée par une campagne de financement publique en ligne, mise en place et rendue publique par un consortium d'organisations de médecine intégrative et orthomoléculaire [ex 25, 80-83]. Sa méthodologie peut être contrôlée et vérifiée par un groupe indépendant de chercheurs médicaux sensibilisés à la nutrition et ayant l'expérience de la participation à des études antérieures. L'état de santé des participants devra être vérifié à l'entrée par une équipe de professionnels de la santé, afin de tester les niveaux de nutriments existants et d'identifier les facteurs de risque et les maladies potentielles. Un site web en ligne et des lignes d'assistance téléphonique et électronique peuvent fournir le soutien nécessaire pour répondre aux questions sur les doses et les complications. Un sous-comité de scientifiques et de médecins spécialisés dans la médecine intégrative et orthomoléculaire peut mettre en œuvre un programme de sensibilisation afin de faire connaître l'étude pour les inscriptions et la collecte de fonds. Il pourrait même être possible de permettre aux individus de s'inscrire à l'étude (comme une catégorie de groupes inclus) après avoir soutenu l'étude en faisant des dons sur un site Web en ligne.

## **Conclusion**

L'utilisation généralisée d'un protocole de vitamines et de minéraux peut réduire le risque d'infection virale et de pneumonie, et contribuer à stopper la pandémie. Cela peut donner un formidable coup de pouce à la santé du monde entier. Le protocole est sûr. Il ne nécessite pas le type d'essai clinique qui établit l'efficacité et la sécurité d'un nouveau médicament. Pourtant, un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle semble essentiel - ne serait-ce que pour faire taire le doute qui existe actuellement sur la thérapie nutritionnelle. Avec un plan solide pour organiser et

financer un essai de ce type de thérapie nutritionnelle, nous pouvons procéder à la vérification de son efficacité dans la lutte contre diverses maladies, y compris les infections virales.

## Références

1. Doctor Y, Saul AW, Smith RG (2021) Nutrition to Treat and Prevent COVID-19. Orthomolecular Medicine News Service, <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n03.shtml>
2. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA (2020) Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep.* 72:1517-1528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113146>
3. Holford P, Carr AC, Jovic TH, et al. (2020) Vitamin C--An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. *Nutrients*, 12:3760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297491>
4. Xing Y, Zhao B, Yin L, et al. (2021) Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. *J Pharm Biomed Anal.* 196:113927. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549875>
5. Player G, Saul AW, Downing D, Schuitemaker G. (2020) Published Research and Articles on Vitamin C as a Consideration for Pneumonia, Lung Infections, and the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2/COVID-19). Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n20.shtml> **(traduit en français)**
6. Rasmussen MPF (2020) Vitamin C Evidence for Treating Complications of COVID-19 and other Viral Infections. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n25.shtml> **(traduit en français)**
7. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Rodriguez JR (2020) Antiviral Mechanisms of Vitamin C: A Short Communication Consensus Report. *J Orthomol Med* 35(2). <https://isom.ca/article/antiviral-mechanisms-of-vitamin-c-a-short-communication-consensus-report>
8. Riordan H, Riordan N, Casciari J, et al. (2021) The Riordan intravenous vitamin C (IVC) protocol for adjunctive cancer care: IVC as a chemotherapeutic and biologic response modifying agent. *Riordan Clinic*. [https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol\\_en.pdf](https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf)
9. Saul AW (2020) Nutritional Treatment of Coronavirus. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n06.shtml> **(traduit en français)**
10. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, et al. (2020) The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 11:574029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193359>
11. 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 Nutr.* 23:61-87. [https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j\\_appl\\_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm](https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j_appl_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm)
12. Klenner FR. (1948) Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *J South Med Surg* 110:36- [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1948-v110-n2-p36.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm)

13. Klenner, FR. (1951) Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *J South Med and Surg*, 113:101-107. [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1951-v103-n4-p101.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/klenner-fr-southern_med_surg-1951-v103-n4-p101.htm)
14. Klenner FR (1949) The Treatment of Poliomyelitis and other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 111:209-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18147027>  
<https://vitaminfoundation.org/www.orthomed.com/polio.htm>  
[https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1948-v110-n2-p36.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm)
15. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. (1994) The clinical effects of Vitamin C supplementation in elderly hospitalized patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res* 64:212-219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814237>
16. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. (2019) Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
17. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. (2014) Phase I Safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 12:32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484547>
18. DesBois M (2021) The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and other Nutrients. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n04.shtml>  
**(traduit en français)**
19. 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>
20. Cathcart RF (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Med Hypotheses* 7:1359-1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7321921> **(traduit en français)**
21. McCormick WJ (1951) Vitamin C in the Prophylaxis and Therapy of Infectious Diseases. *Arch Pediatr*. 68:1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14800557>  
[https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch\\_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm)
22. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. *P R Health Sci J*. 22:287-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14619456>
23. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. (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>
24. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. (2021) Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med*. 36:135-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317385>
25. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (2021) EVMS COVID-19 Management Protocol: An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. <https://covid19criticalcare.com>  
[https://www.evms.edu/media/evms\\_public/departments/internal\\_medicine/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf)

26. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al. (2008) Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. *Cell*, 132:1039-1048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358815>
27. Nualart F, Mack L, Garcia A, et al. (2014) Vitamin C Transporters, Recycling and the Bystander Effect in the Nervous System: SVCT2 versus Gluts. *J Stem Cell Res Ther* 4:209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110615>
28. May JM, Harrison FE. (2013) Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxidants & Redox Signaling* 19:2068-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581713>
29. Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018) Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med* 7:52-61. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v7/i5/52.htm>
30. Lee RE. (1961) Ascorbic Acid and the Peripheral Vascular System. *Ann NY Acad Sci.* 92:295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1961.tb46129.x>
31. Lee RE, Holze EA. (1951) Nutritional factors in hemodynamics: dissociation of pressor response and hemorrhage resistance in avitaminosis C. *Proc. Soc. Expt. Biol Med.* 76:325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14827915>
32. 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>
33. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC. (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>
34. Gu W, Cheng A, Barnes H, et al. (2014) Vitamin C Deficiency Leading to Hemodynamically Significant Bleeding. *JSM Clinical Case Reports* 2:1046. <https://www.jscimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1046.pdf>
35. 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* 14:442-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387896>
36. 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.* 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
37. 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>
38. Dingchao H, Zhduan Q, Xiaodong F. (1994) The Protective Effects of High-Dose Ascorbic Acid on Myocardium against Reperfusion Injury During and After Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 42:276-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863489>
39. Ichim TE, Minev B, Braciak T, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med* 9:25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375761>

40. Cisternas P, Silva-Alvarez C, Martinez F, et al. (2014) The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. *J Neurochem* 129: 663-671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460956>
41. Wang Y, Lin H, Lin BW, et al. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 9:58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111241>
42. Boretti A, Banik BK. (2020) Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 12:100190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322486>
43. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. (2020) Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 158:164-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194058>
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. Zhang J, Rao X, Li Y et al. (2021) Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 11:5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420963>
46. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, et al. (2021) Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. *Crit Care Med* 49:e179-e190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239507>
47. Patterson G, Isales CM, Fulzele S. (2021) Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. *Aging and Disease* 12:14-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532123>
48. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocal L. (2020) COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. *Research Square*, preprint. <https://www.researchsquare.com/article/rs-89413/v1>
49. Wagas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. (2020) Unusual Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep* 21: e925521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838>
50. 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>
51. 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>
52. 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>
53. Han M, Pendem S, Teh SL, et al. (2010) Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med*. 48:128-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840845>



54. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. *Medicine in Drug Discovery* 8:100064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964205>
55. Belsky JB, Wira CR, Jacob V, et al. (2018) A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev.* 31:281-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984680>
56. Bae M, Kim H (2020) The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules*, 25:5346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207753>
57. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, et al. (2015) Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics.* 70:326-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039948>
58. Downing D. (2020) How we can fix this pandemic in a month. *Othomolecular Medicine News Service.* <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n49.shtml>
59. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JA, Bhattoa HP. (2020) Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12:988. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988>
60. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, 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.* 203:105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>
61. Ilie, P., Stefanescu, S., Smith, L. (2020) The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32:1195-1198 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01570-8>
62. Mercola J, Grant WB, Wagner CL (2020) Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, 12:3361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142828>
63. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*, 15(9):e0239252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941512>
64. Schwalfenberg, G. (2015). Vitamin D for influenza. *Canadian Family Physician*, 61: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463890>
65. Dancer, R. C. A., Parekh, D., Lax, S., et al (2015). Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, 70(7), 617-624. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>
66. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, et al. (2021) Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, 13:717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668240>
67. Ames BN, Grant WB, Willett WC (2021) Does the High Prevalence of Vitamin D Deficiency in African Americans Contribute to Health Disparities? *Nutrients* 13:499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546262>

68. Mariani J, Gimenez VMM, Bergam I, et al. (2020) Association Between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Health Secur.* Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325788>
69. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, et al. (2020) Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Pharmacol* 76:175-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814044>
70. Velissaris D, Karamouzou V, Pierrakos C, et al. (2015) Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. *J Clin Med Res* 2015;7:911-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566403>
71. Guerin C, Cousin C, Mignot F, et al. (1996) Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 22:724-727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880238>
72. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J (2018) Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 10:1202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200431>
73. Dean, C. (2017) *The Magnesium Miracle*. 2nd Ed., Ballantine Books, ISBN-13: 978-0399594441.
74. Alker W, Haase H. (2018) Zinc and Sepsis. *Nutrients* 10:976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060473>
75. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. (2007) Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med*. 35:118-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095947>
76. Gonzalez MJ, Olalde J, Rodriguez JR, et al. (2018) Metabolic Correction and Physiologic Modulation as the Unifying Theory of the Healthy State: The Orthomolecular, Systemic and Functional Approach to Physiologic Optimization. *J Orthomol Med*. 33(1). <https://isom.ca/article/metabolic-correction-physiologic-modulation-unifying-theory-healthy-state>
77. Matthews JNS (2006) *Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials*, 2nd Ed., Chapman & Hall / CRC. ISBN-13: 9781-584886242.
78. Passwater M. (2021) The VICTAS Trial: Designed to Fail. *Orthomolecular Medicine News Service*. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n08.shtml>
79. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. *Nutr Rev* 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
80. International Society of Orthomolecular Medicine. <https://www.isom.ca>
81. Vitamin C for COVID. <https://www.vitaminc4covid.com>
82. Alliance for Natural Health, International. <https://www.anhinternational.org>
83. Alliance for Natural Health, USA. <https://anh-usa.org>