

ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizin-Nachrichtendienst (OMNS, Ortho-Molecular News Service), 15. April 2021

Vitamine und Mineralstoffe zur Senkung des Krankheitsrisikos: Die Beweise ergänzen.

von Robert G. Smith, PhD, Mitherausgeber

(OMNS Apr 15, 2021) Die Informationen über das Vitamin-C-, Vitamin-D-, Magnesium-, Zink- und Selen-Protokoll zur Senkung des Covid-19-Risikos werden immer noch stark unterdrückt. [1] Diese Unterdrückung wurde beispielsweise von Ärzten aufrechterhalten, die kein Ernährungsstudium absolviert haben, und von Regierungsbehörden, die Nährstoffergänzungen nur zur Vorbeugung von Mangelerscheinungen wie Skorbut fördern. Es wird behauptet, dieses Protokoll sei nicht wirksam, weil es keine randomisierten Doppelblindstudien gibt, die seine Wirksamkeit belegen. Diese Art von Studien wurde aus vielen Gründen nicht durchgeführt, u. a. wegen der vorherrschenden wissenschaftlichen Methode, bei der jeweils nur ein Nährstoff untersucht wird, wegen der geringen finanziellen Mittel, die für die Erprobung von Nährstoffprotokollen zur Verfügung stehen - da die meisten Mittel für medizinische Behandlungen von Arzneimittelherstellern stammen - und wegen der Politik des medizinischen Establishments. [1] Es wäre hilfreich, eine ordnungsgemäß durchgeführte Studie zu organisieren, die die Wirksamkeit eines Nahrungsergänzungsprotokolls zur Verhinderung von Infektionen, Krankenhausaufenthalten und Sterblichkeit testet. Wenn die Dosen, von denen wir wissen, dass sie sicher sind, in einer randomisierten Doppelblindstudie als wirksam nachgewiesen werden könnten, dann könnte die prophylaktische Supplementierung von den Behörden unterstützt werden. Wie kann der Bereich der Orthomolekularen Medizin eine solche Studie organisieren? Da sich das Coronavirus in neuen Varianten entwickelt, wäre eine solche Studie weiterhin hilfreich, um Leben zu retten. Und eine gut organisierte Studie, die sich auf eine angemessene Zufuhr essenzieller Nährstoffe konzentriert, kann auch eine Verringerung des Risikos für eine Vielzahl anderer Krankheiten testen.

Wirksamkeit

Klinische Studien, Fallgeschichten und direkte Erfahrungen über viele Jahrzehnte hinweg haben gezeigt, wie wichtig eine angemessene Zufuhr von essenziellen Nährstoffen für die Vorbeugung und Heilung von Krankheiten ist. Dies muss angesichts der aktuellen COVID-19-Pandemie in den Blickpunkt der Öffentlichkeit gerückt werden. Die Ernährungstherapie stützt sich auf solide biologische Grundsätze und fundierte biochemische Erkenntnisse, die im Laufe des letzten Jahrhunderts gesammelt wurden. So ist beispielsweise bekannt, dass angemessene Vitamin-C Dosen, die über der RDA liegen, Virusinfektionen verhindern und darüber hinaus die Genesung von Infektionen verbessern und viele weitere gesundheitliche Vorteile bieten können. [1-56] Bei einer schweren Lungenentzündung, die durch eine COVID-19-Infektion verursacht wird, kann der

Vitamin-C-Spiegel sprunghaft abfallen, was zu lokalem Skorbut führt. [1-4] Vitamin D ist für eine Vielzahl von hormonähnlichen Signalen im Körper unerlässlich, und neben seiner Funktion für die Knochengesundheit ist es auch für ein starkes Immunsystem notwendig. Aus einer Reihe von Studien ist bekannt, dass Vitamin D das Risiko von Virusinfektionen wie Grippe und Erkältung sowie von COVID-19 senkt, und ein niedriger Vitamin-D-Spiegel ist bekanntermaßen ein Risiko für schlechtere Krankenhausergebnisse. [54-68] Magnesium ist für das ordnungsgemäße Funktionieren von Hunderten von biochemischen Prozessen im Körper unerlässlich, darunter viele, die mit der Funktion von Vitamin D im Immunsystem und der Genesung von Krankheiten zusammenhängen. (69-73) Zink und Selen sind bekanntermaßen wichtig für die Heilung von Entzündungen, Infektionen und Sepsis. [55, 74, 75] Und ein Protokoll, das alle diese essentiellen Nährstoffe und andere, die bekanntermaßen für die Gesundheit wichtig sind, enthält, bietet wahrscheinlich noch größere synergetische Vorteile bei der Unterstützung der Gesundheit und der Senkung des Krankheitsrisikos. [7-9, 23-25, 58, 76]

Sicherheit

Obwohl die klinisch wirksamen Dosen von Vitaminen und Mineralien höher sind als die RDA, gelten sie für die überwiegende Mehrheit der erwachsenen Bevölkerung als sicher. Die Einnahme von Vitamin C in einer Dosis von 1000-3000 mg pro Tag in geteilten Dosen ist sicher und wird von den meisten Menschen gut vertragen. [6,20] Vitamin D in einer Dosis von 5.000 - 10.000 IE pro Tag ist sicher. [58] Magnesium in einer Dosis von 400 bis 600 mg pro Tag in leicht resorbierbarer Form ist für alle Menschen sicher, mit Ausnahme von Personen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Herzblockade, Darmverschluss und Myasthenia gravis. [73] Zink ist in einer Dosis von 20 - 50 mg pro Tag für die meisten Menschen sicher. Selen ist in einer Dosis von 200 µg pro Tag für die meisten Menschen sicher. Ein Protokoll, das mindestens diese Dosen an essenziellen Nährstoffen enthält, kann dazu beitragen, Virusinfektionen zu verhindern und rückgängig zu machen.

Wie es gemacht wird

Obwohl randomisierte, doppelblinde Interventionsstudien erforderlich sind, um die Sicherheit und Wirksamkeit eines potenziellen neuen Medikaments zur Senkung des Infektionsrisikos zu testen [77], unterscheidet sich eine Studie über ein Ernährungsprotokoll mit essenziellen Nährstoffen in mehrfacher Hinsicht. Erstens: Da jeder Mensch alle essenziellen Nährstoffe benötigt, enthält unser Körper bereits etwas von jedem Nährstoff. Daher müssen die vorhandenen Mengen berücksichtigt und die Dosen für jeden Studienteilnehmer entsprechend angepasst werden. Bei Personen mit ausreichenden Werten wird sich die Situation wahrscheinlich nicht wesentlich verbessern, da die Interventionsdosen ihr Risiko nicht so stark senken wie bei anderen, die einen Mangel haben. Außerdem umfassen die wirksamsten Protokolle mehrere essenzielle Nährstoffe, da sie eine Symbiose bilden, so dass bei Studien mit nur einem Nährstoff (wie sie bei Arzneimitteln durchgeführt werden) ein großer Teil der vollen Wirksamkeit fehlt. Daher müssen die Dosen aller Nährstoffe in einer Studie variiert werden, um ihre Kombinationen zu testen. Außerdem kann die Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung oder aus einem bestimmten Protokoll von Nahrungsergänzungsmitteln bei einzelnen Personen aus verschiedenen Gründen unterschiedlich sein, z. B. aufgrund von Lebensstil, Alter, normaler Ernährung und genetischen Faktoren. Daher

muss die Studie die vorhandenen Nährstoffwerte jedes Einzelnen vor und nach der Einnahme des Vitamin- und Mineralstoffprotokolls ermitteln. [78,79]

Zweitens sind viele Studien über essentielle Nährstoffe, die nicht nach einem randomisierten Doppelblindprotokoll (RCT) durchgeführt werden, z. B. Umweltstudien oder epidemiologische Studien, häufig Beobachtungsstudien. Sie umfassen keine interventionelle Behandlung, sondern untersuchen sorgfältig die Wirkung eines essenziellen Nährstoffs in der Ernährung, wobei auch andere Faktoren, die ein Risiko beeinflussen könnten, berücksichtigt werden. In einer Beobachtungsstudie kann der Zusammenhang zwischen einer Risikominderung und dem Leben in einer bestimmten Umgebung, in der ein Nährstoff vorhanden ist, ermittelt werden, z. B. der Nutzen eines Lebens auf einem sonnigen äquatorialen Breitengrad, in dem der Vitamin-D-Spiegel im allgemeinen höher ist. Obwohl Beobachtungsstudien oft größer und vielfältiger sind und mehr Personen und verschiedene Umgebungen oder Länder umfassen, werden sie weithin als kein gültiger Test für die Wirksamkeit einer Behandlung angesehen, da keine Behandlung durchgeführt wird und die Kausalität angeblich nicht festgestellt werden kann.

Beobachtungsstudien können jedoch auf bekannten biochemischen Erkenntnissen aufbauen, um eine wahrscheinliche Ursache für eine beobachtete Wirkung zu finden. Da beispielsweise bekannt ist, dass sowohl Vitamin C, als auch Vitamin D für das Immunsystem wichtig sind, stützt dies die Ergebnisse von Beobachtungsstudien, wonach diese Vitamine in angemessenen Dosen das Infektionsrisiko senken und die Genesung verbessern können. Dieses Wissen stützt auch Studien, die einen Mangel an Vitamin C und D, Magnesium, Zink und Selen bei Patienten mit schwerer Lungenentzündung und/oder Sepsis zeigen. [1-75] Darüber hinaus können Beobachtungsstudien die für eine randomisierte Doppelblindstudie relevanten wissenschaftlichen Erkenntnisse erweitern. So können beispielsweise die Gruppen, die in eine randomisierte Doppelblindstudie eingeschlossen werden, auf der Grundlage des aus Beobachtungsstudien gewonnenen Vorwissens bestimmt werden - im Wesentlichen, um zu prüfen, ob der durch die breiteren Beobachtungsstudien nachgewiesene Zusammenhang zufällig oder kausal ist.

Ethik

Ein weiterer wichtiger Unterschied zwischen Studien zu essenziellen Nährstoffen und Arzneimitteln besteht darin, dass es, da die Nährstoffe bekanntermaßen essentiell sind, unethisch ist, die Teilnehmer einer Studie einem Nährstoffmangel auszusetzen. Daher muss jeder Nutzen von essenziellen Nährstoffen, der in früheren Studien nachgewiesen wurde, berücksichtigt werden. So muss die Kontrollgruppe in einer RCT, in der die Wirkung essenzieller Nährstoffe untersucht wird, mindestens die tägliche Mindestzufuhr aus der normalen Ernährung und/oder aus Nahrungsergänzungsmitteln erhalten, die als essenziell bekannt ist. Nach Prüfung der Nährstoffmengen könnte jedoch jeder Einzelne im Prinzip sein Einverständnis geben, blind in eine Kontrollgruppe eingeteilt zu werden, die nicht die höchsten Dosen erhält. Diejenigen, die sich über die optimale Nährstoffzufuhr informiert haben, würden sich jedoch wahrscheinlich nicht für eine solche Studie entscheiden, bei der möglicherweise niedrigere Nährstoffmengen zugewiesen werden. Daher ist eine Beobachtungsstudie, bei der keine Dosen zugewiesen werden, sondern lediglich die

Werte gemessen werden, ethisch am besten vertretbar. Die genauen Methoden, mit denen die verschiedenen Kontroll- und Behandlungsgruppen gebildet werden, sowie die verabreichten Dosen müssen sorgfältig geprüft werden.

Andere Bedingungen

Da allgemein bekannt ist, dass eine gute Ernährung die Gesundheit fördert, könnte eine Studie, die die Wirkung eines Ernährungsprotokolls auf die Infektionsprävention untersucht, sinnvollerweise über den ursprünglichen Zweck hinaus erweitert werden. Wenn sie beispielsweise über einen längeren Zeitraum als 12 Monate durchgeführt wird, könnte sie die Dosen überprüfen, die erforderlich sind, um das Risiko einer Vielzahl von fortschreitenden Krankheiten zu verringern, die mit dem Alter, dem Body-Mass-Index oder der Ernährung zusammenhängen. Obwohl bekannt ist, dass kleine Dosen essenzieller Nährstoffe vorteilhaft sind, könnte eine Interventionsstudie, in der verschiedene Dosen getestet werden, erweitert werden, um zu prüfen, welche Verringerung des Risikos von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Krebs mit angemessenen, sicheren, höheren Dosen erreicht werden kann.

Die Studie muss:

1. die Wirksamkeit des Protokolls unter Verwendung eines Dosierungsparadigmas (d. h. interventionell) zur Senkung des Infektionsrisikos, der Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten und der Sterblichkeit testen. Dies ist mit anderen Formen des Schutzes vereinbar, z. B. mit Impfungen, sozialer Distanzierung und dem Tragen von Masken.
2. eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit mehreren verschiedenen Dosierungskombinationen und Placebo-Kontrollen sein.
3. die vorhandenen Vitamin- und Mineralstoffspiegel in den einbezogenen Studiengruppen messen und berücksichtigen.
4. von ausreichender Dauer sein, vorzugsweise 6-12 Monate oder länger, damit ein eventueller Mangel an Vitaminen und Mineralstoffen ausgeglichen werden kann. Es ist bekannt, daß sowohl Vitamin D, als auch Magnesium in manchen Fällen eine mehrmonatige Supplementierung erfordern, um bei einem Mangel angemessene Werte zu erreichen.
5. mit einer ausreichenden Anzahl von Personen durchgeführt werden, um eine statistische Signifikanz zu erreichen.
6. Gruppen einbeziehen, die sich in Bezug auf ihren Gesundheitszustand unterscheiden. Einige Gruppen sollten sich in einem ausgezeichneten Gesundheitszustand befinden und keine Symptome aufweisen, während andere Gruppen Personen mit einer Vielzahl bekannter Risikofaktoren umfassen sollten. Zum Beispiel Gruppen mit älteren oder fettleibigen Personen oder Gruppen, die Symptome haben oder im Krankenhaus waren.
7. Gruppen aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen testen, einschließlich verschiedener ethnischer Gruppen, in verschiedenen Ländern, verschiedenen geografischen Regionen und Klimazonen.
8. Gruppen einschließen, die nicht gegen Covid-19 geimpft wurden.

9. Infektionsraten für verschiedene Varianten des Coronavirus überprüfen.

Wie wird organisiert?

Da große klinische Studien in der Regel sehr kostspielig sind, könnte die Studie mit mehreren kleinen Gruppen beginnen, die z. B. mehrere hundert Personen umfassen. Sie könnte durch eine öffentliche Online-Finanzierungskampagne finanziert werden, die von einem Konsortium integrativer und orthomolekularer medizinischer Organisationen ins Leben gerufen und bekannt gemacht wird. (z. B. 25, 80-83) Die Methodik kann von einer unabhängigen Gruppe ernährungsbewusster medizinischer Forscher, die über Erfahrungen aus früheren Studien verfügen, überprüft und verifiziert werden. Der Gesundheitszustand der Teilnehmer muss bei Eintritt in die Studie von einem Team medizinischer Fachkräfte überprüft werden, um die vorhandenen Nährstoffwerte zu testen und Risikofaktoren und potenzielle Krankheiten zu ermitteln. Eine Online-Website sowie Telefon- und E-Mail-Hotlines können die nötige Unterstützung bieten, um Fragen zu Dosierungen und Komplikationen zu beantworten. Ein Unterausschuss von Wissenschaftlern und Ärzten aus dem Bereich der integrativen und orthomolekularen Medizin kann ein Programm zur Bekanntmachung der Studie durchführen, um Teilnehmer zu gewinnen und Spenden zu sammeln. Es könnte sogar möglich sein, dass sich Einzelpersonen für die Studie anmelden können (als eine Kategorie der eingeschlossenen Gruppen), nachdem sie die Studie durch Spenden auf einer Online-Website unterstützt haben.

Schlussfolgerung

Die weit verbreitete Anwendung eines Vitamin- und Mineralstoffprotokolls kann das Risiko einer Virusinfektion und einer Lungenentzündung senken und dazu beitragen, die Pandemie zu stoppen. Dies kann der Gesundheit weltweit einen enormen Schub geben. Das Protokoll ist sicher. Es erfordert keine klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit eines neuen Medikaments nachweist. Dennoch scheint eine randomisierte, kontrollierte klinische Doppelblindstudie unerlässlich zu sein - und sei es nur, um die Zweifel auszuräumen, die derzeit an der Ernährungstherapie bestehen. Mit einem soliden Plan für die Organisation und Finanzierung einer Studie zu dieser Art von Ernährungstherapie können wir ihre Wirksamkeit bei der Bekämpfung einer Vielzahl von Krankheiten, einschließlich Virusinfektionen, testen.

(v17n10 bw)

Referenzen:

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>
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>
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
9. Saul AW (2020) Nutritional Treatment of Coronavirus. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n06.shtml>
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
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

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

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://vitamincfoundation.org/www.orthomed.com/polio.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>

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>

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

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
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.jsmedcentral.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. Boretta 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. Workerger 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>