



Mecanismos y efectos biológicos potenciales de la vitamina D en la COVID-19: una revisión narrativa

*Potential mechanisms and biological effects of vitamin D in COVID-19:
A narrative review*

*Mecanismos potenciais e efeitos biológicos da vitamina D no COVID-19:
uma revisão narrativa*

Jairo Esteban Sanguino-Ortega^{1*}, Juan Diego Satizábal-Rodríguez¹, Daniel Fernando Laverde-Villamil¹,
Cristian Alveiro Santos-González¹, Angelica María González-Clavijo¹.

Recibido: 3 de febrero de 2022. Aceptado para publicación: 12 de mayo de 2022.
Publicado en línea: 15 de mayo de 2022.
<https://doi.org/10.35454/rncm.v5n3.373>

Resumen

Estudios recientes han reportado efectos benéficos de la vitamina D tanto en la prevención, como en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. Esto se ha relacionado principalmente con sus mecanismos de acción dentro del sistema renina angiotensina (SRA), la respuesta inmunitaria y las regulaciones de las citocinas proinflamatorias, ejes de importancia en la fisiopatología de la COVID-19. El objetivo de esta revisión es dilucidar los efectos biológicos de la vitamina D en relación con la COVID-19 y describir los mecanismos bioquímicos que explican los resultados clínicos en favor de la suplementación de la vitamina D.

Palabras clave: COVID-19, vitamina D, sistema inmunológico, sistema renina angiotensina.

Summary

Recent studies have reported beneficial effects of vitamin D both in the prevention and treatment of COVID-19. This has been mainly related to its mechanisms of action within the renin-angiotensin system (RAS), the immune response, and the regulation of proinflammatory cytokines, important pathways in COVID-19 pathophysiology. The objective of this review is to elucidate the biological effects of vitamin D in relation to COVID-19, describing the biochemical mechanisms that explain the clinical results in favor of vitamin D supplementation.

Keywords: COVID-19; Vitamin D; Immune system; Renin-angiotensin system.

Resumo

Estudos recentes têm relatado efeitos benéficos da vitamina D tanto na prevenção quanto no tratamento da doença por COVID-19. Isso tem sido relacionado principalmente com seus mecanismos de ação no sistema renina-angiotensina (SRA), a resposta imune e as regulações de citocinas pró-inflamatórias; eixos de importância na fisiopatologia da COVID-19. O objetivo desta revisão é elucidar os efeitos biológicos da Vitamina D em relação ao COVID-19, descrevendo os mecanismos bioquímicos que explicam os resultados clínicos a favor da suplementação de vitamina D.

Palavras-chave: COVID-19, Vitamina D, Sistema Imunológico, Sistema Renina-Angiotensina.

¹ Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Jairo Esteban Sanguino-Ortega.
jsanguino@unal.edu.co

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado drásticamente el mundo. A finales del 2019,

el virus surgió debido a ambientes no controlados en Wuhan, China, y para marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia⁽¹⁾. A la fecha, esta enfermedad ha dejado más de 168 millones de



personas contagiadas y 3 millones de muertes en todo el mundo⁽²⁾. El desarrollo de esta enfermedad infecciosa causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) puede desencadenar SARS, neumonía y falla renal y cardíaca, entre otras patologías que pueden llevar a la muerte. Está demostrado que el riesgo de mortalidad aumenta en las personas que presentan comorbilidades, como la diabetes *mellitus*, la hipertensión, la disfunción cardíaca, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica, el cáncer o tener una edad mayor de 60 años⁽³⁾. La mayoría de esta población reside en países con ingresos medios y bajos, con poca calidad y disponibilidad hospitalaria en casos de infección por COVID-19⁽⁴⁾.

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico para la enfermedad que esté aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. Sin embargo, algunos estudios clínicos han utilizado terapias dirigidas a aliviar los síntomas, a prevenir la diseminación de la infección y a controlar las reacciones exacerbadas del sistema inmune, cuyo resultado ha sido positivo en el uso de la oxigenoterapia y de los corticosteroides⁽⁵⁾.

La vitamina D es una prohormona, que además de sus funciones conocidas en la absorción y reabsorción del calcio, contribuye con el adecuado funcionamiento del sistema inmunitario⁽⁶⁾. Su deficiencia parece ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de casos severos de COVID-19⁽⁷⁾. Estudios recientes demuestran que en poblaciones de latitudes septentrionales, donde la prevalencia de hipovitaminosis de vitamina D₃ es elevada, existe una mayor probabilidad de contraer COVID-19⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Esto se explica en parte por los efectos pleiotrópicos de esta vitamina, tal como sucede en su acción inmunomoduladora, pues esta es capaz de mejorar la respuesta inmune innata, mientras, paradójicamente, protege contra la inflamación excesiva al suprimir las citocinas proinflamatorias y su relación con la activación del sistema renina angiotensina (SRA), dado que la suplementación con vitamina D previene la acumulación de angiotensina (Ang) II y su actividad proinflamatoria al suprimir la liberación de renina^(11,12). Esta revisión narrativa pretende dilucidar los efectos biológicos de la vitamina D en relación con la COVID-19 y describir los posibles mecanismos bioquímicos que expliquen los resultados clínicos en favor de su suplementación.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Fisiopatología de la COVID-19

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria causada por un nuevo beta coronavirus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario en sentido positivo con 30 Kb y por al menos 50 marcos de lectura abiertos, que permiten codificar 50 proteínas con funciones no estructurales, estructurales y accesorias. Las primeras se originan de los dos tercios iniciales de la secuencia (ORF1a/ab), lo que da un total de 16 proteínas (NSP) que intervienen en las funciones biológicas del virus⁽¹³⁾. El tercio final del ARN codifica las proteínas que definen la estructura del SARS-CoV-2, como la espiga (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la nucleocápside (N) (**Figura 1**). Esta última protege el material genético, mientras que las accesorias, que tienen 9 marcos de lectura abiertos, son importantes para la interacción entre el virus y el hospedador, incluida la modulación y el bloqueo de la producción de citocinas proinflamatorias^(14,15). La proteína S selecciona el tipo de célula que infecta a través de su dominio de unión al receptor y reconoce el receptor de la M de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una proteína que se expresa en los sistemas pulmonar, digestivo, cardiovascular y excretor, siendo estos los más afectados por la infección. Luego, la proteasa serina 2 transmembrana humana escinde y activa la proteína S en la unión de los dominios S1/S2 a través de las furinas⁽¹⁶⁾. Dentro de la célula, el SARS-CoV-2 incauta y utiliza los organelos encargados de la síntesis de proteínas en los humanos para formar nuevos viriones.

Las fases descritas de la progresión de la COVID-19 de acuerdo con su inmunopatogenicidad y presentaciones clínicas son:

- Etapa I: entrada y replicación viral, asintomática
- Etapa II: replicación y diseminación viral; enfermedad clínica leve a moderada
- Etapa III: inflamación de múltiples órganos; enfermedad clínica grave
- Etapa IV: daño endotelial, trombosis, daño multiorgánico; casos críticos⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

La fisiopatología de la COVID-19 se debe a la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema inmunológico. La entrada del virus provoca la respuesta inmunitaria innata para que sea eliminado a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es la activación de los receptores tipo Toll de las células presentadoras de

antígenos, que da como resultado la producción de moléculas de señalización lipídicas (prostaglandinas) y moléculas peptídicas (citocinas, como la interleucina [IL]-1, IL-6, el factor de necrosis tumoral [FNT] y las quimiocinas), juntas producen reacciones inflamatorias mediante el reclutamiento de los macrófagos y las células dendríticas que estimulan la respuesta inmune humoral y celular. Esta respuesta activa varios factores de transcripción que aumentan la expresión de los genes que codifican los interferones tipo I, receptores para interferón (INF)⁽²⁰⁾ y los de las citocinas y quimiocinas. Sin embargo, algunos virus han desarrollado mecanismos para interferir en estas vías y engañar a las proteínas censoras del sistema inmunitario con ayuda de las proteínas estructurales y no estructurales, lo que suprime la producción del INF al inhibir la activación del factor regulador de INF-3. Este mecanismo lleva al fracaso de la defensa antiviral y provoca una replicación exuberante del virus, respuestas inflamatorias y citólisis de las células hospedadoras⁽²¹⁻²³⁾.

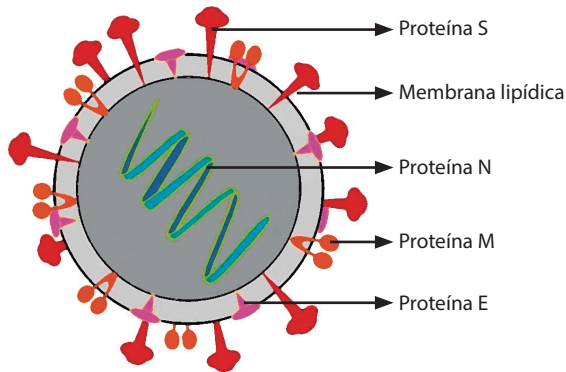


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Las características del virus son que el ARN monocatenario de sentido positivo es envuelto por la proteína N, genoma que es aún más empaquetado por la proteína S, la proteína M y la proteína E. La glucoproteína S transmembranal forma homotrimeros que sobresalen de la superficie, entre ellos dos subunidades funcionales S1 y S2. E: envoltura; M: membrana; N: nucleocápside; S: espiga. Fuente: elaboración propia.

Si bien el origen exacto de la tormenta de citocinas es desconocido, este se ha relacionado con síndromes similares a la influenza que se producían después de infecciones sistémicas, como la sepsis⁽²⁴⁾, que también es una respuesta inmunitaria ante una infección que provoca daño tisular. Conjuntamente, los macrófagos alveolares⁽²⁵⁾, neutrófilos y células natural killer (NK) interactúan con los agentes virales mediante el reconocimiento y la fagocitosis de los patógenos y las

células infectadas para producir citocinas. Los macrófagos digieren, presentan antígenos y liberan IL-1 β ; IL-18, IL-8 e IL-6. Esta última es clave en la respuesta inflamatoria aguda al evitar el deterioro de las células NK mediante la reducción de las perforinas y las granzimas⁽²⁶⁾, además de aumentar las concentraciones de FNT e INF- γ . Finalmente, esto desencadenará un daño tisular que provoca insuficiencia orgánica. Los neutrófilos producen trampas extracelulares, una red de fibras que contribuyen a la formación de trombos y amplifican la producción de citocinas⁽²⁷⁾.

En el sistema inmunológico adaptativo, las células T colaboradoras 1 regulan el reclutamiento de los macrófagos para generar INF- γ , lo que produce hipersensibilidad retardada. Mientras que las células Th2 reclutan eosinófilos y basófilos, las células T colaboradoras 9 reclutan mastocitos y las células T colaboradoras 17 reclutan neutrófilos e impulsan la tormenta de citocinas independiente del INF- γ . También se ha visto una elevación de citocinas antiinflamatorias, como IL-10, y del receptor de α soluble de IL-2 de las células⁽²⁸⁾.

Sistema renina-angiotensina, enzima convertidora de angiotensina y vitamina D

Clásicamente, el SRA se define como un mecanismo endocrino vital para el cuerpo humano, que se encarga de las funciones de regulación de la tensión arterial y del balance de los electrolitos. El sistema se ha estudiado ampliamente debido a que su desequilibrio es el causante de las patologías con alta prevalencia actual, como las enfermedades hepáticas, renales, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, obesidad y diabetes⁽²⁹⁾. El SRA se basa en una serie de reacciones donde el angiotensinógeno (Agt) sufre cambios y se convierte en la Ang I y II. Las enzimas encargadas de estas reacciones son la renina y la ECA. La renina escinde el Agt y determina el paso limitante en la creación de la Ang II⁽³⁰⁾. La ECA, producida en el epitelio pulmonar, transforma la Ang I en Ang II para unirse al receptor tipo I de la angiotensina (rAT₁) y al receptor tipo II de la angiotensina (rAT₂). Esta secuencia se conoce como la vía canónica, que en su mayoría es mediada por el rAT₁, el cual produce los efectos vasoconstrictores, antinatriuréticos, fibróticos e inflamatorios, mientras que la unión al rAT₂ desempeña un papel secundario en condiciones no patológicas y produce efectos contrarios al rAT₁, es decir, es vasodilatadora, natriurética, antifibrótica y antiinflamatoria. Tanto la Ang I como la II pueden tomar caminos diferentes a

esta vía clásica. Lo hacen mediante la ECA2, enzima capaz de convertirlas en Ang 1-9 o en Ang 1-7. Esta vía no canónica tiene funciones vasodilatadoras, antifibróticas y antiinflamatorias⁽³¹⁾.

La ECA2, además de ser un elemento vital en la vía no canónica del SRA, es el receptor de la M para el SARS-CoV-2. Este receptor se expresa en múltiples tejidos, pero principalmente en la superficie de las células epiteliales alveolares tipo II⁽³²⁾, siendo fundamental en la infección por COVID-19; por tanto, la expresión genética, epigenética y las variaciones de la ECA2, además de estar implicadas en los trastornos del SRA, como la hipertensión, también pueden generar alteraciones en la fisiopatología de la COVID-19⁽³³⁾.

La regulación a la baja de la ECA2 se debe, en primera instancia, a su internalización dentro de la M al unirse con el SARS-COV-2, también se ha demostrado que la activación de rAT_1 disminuye su expresión sobre la superficie celular⁽³⁴⁾. Esto abre paso a un ciclo que inhibe el eje Ang 1-7/receptor Mas al haber bajas concentraciones de ECA2 y permite la sobreexpresión del

eje Ang II/ rAT_1 , lo que promueve la tormenta de citoquinas, la activación de neutrófilos y las complicaciones trombóticas⁽³⁵⁾.

Se sugiere que la forma activa de la vitamina D, o 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)2D), suprime la expresión de la renina al bloquear la unión de la proteína de unión al elemento de respuesta del AMPc con sus elementos de respuesta en el promotor del gen de la renina⁽³⁶⁾. Esta supresión disminuye indirectamente la expresión del ECA y de Ang II. De la misma manera, múltiples estudios muestran que la suplementación de 1,25(OH)2D incrementa la biodisponibilidad del ECA2 y desarrolla un mecanismo que potencialmente puede ser responsable del atrapamiento e inactivación de los virus⁽⁶⁾ y de evitar el síndrome de tormenta de citoquinas provocado por la sobreexpresión del eje Ang II/ rAT_1 . El hecho de bloquear la vía Ang II/ rAT_1 da lugar a la discusión de cómo los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la Ang II pueden actuar como potenciales reguladores para evitar la severidad de la infección por COVID-19, al igual que la vitamina D^(36,37) (**Figura 2**).

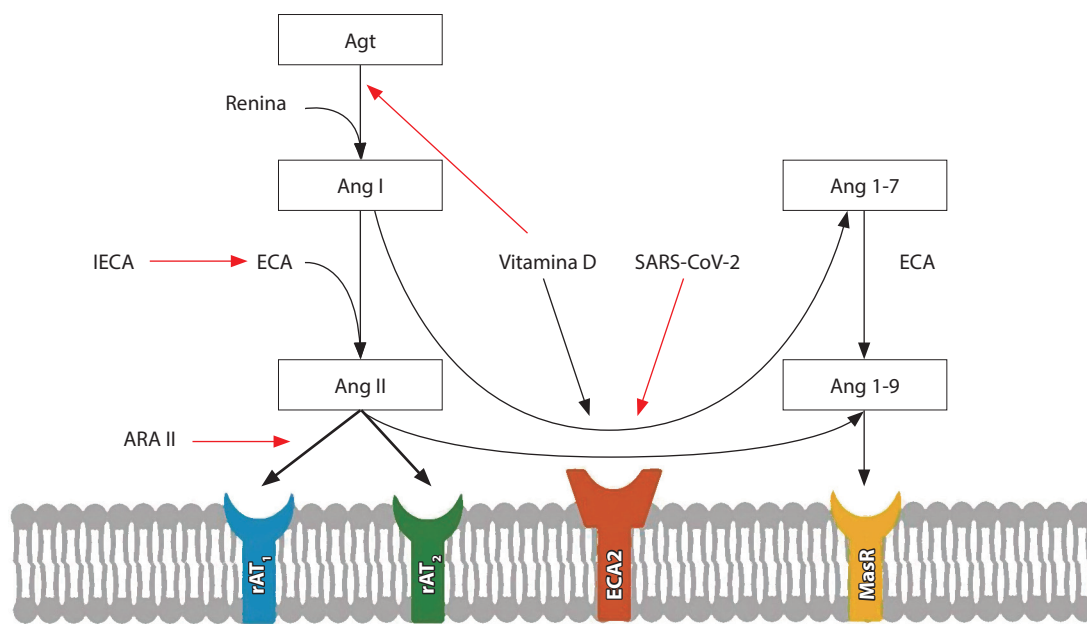


Figura 2. Interacción de la vitamina D y el SARS-CoV-2 en el SRA. Las líneas negras indican la vía normal del SRA, las líneas verdes revelan el estímulo y las líneas rojas muestran la inhibición. La ECA2 permite la entrada del SARS-CoV-2 a la célula y luego la ECA2 se internaliza y regula a la baja. A su vez, la ECA2 enzimáticamente convierte al Ang I y Ang II en Ang 1-7 y Ang 1-9, respectivamente. Estas dos últimas moléculas son las responsables de la promoción de la vía antiinflamatoria del MasR. La vitamina D va a tener 3 roles importantes: a) inhibición del eje canónico proinflamatorio; b) Promoción de ECA2 y, por tanto, de la vía MasR; c) Preparación inmunológica de la célula que puede contrarregular el riesgo que implica el aumento de los receptores ECA2. Adicionalmente, algunos fármacos, como los IECA y ARAII, comúnmente se usan para bloquear la vía canónica. Agt: angiotensinógeno; Ang: angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I; MasR: receptor MAS; rAT_1 : receptor tipo I de la angiotensina; rAT_2 : receptor tipo II de la angiotensina. Fuente: elaboración propia.

Vitamina D y las infecciones

La vitamina D tiene un rol importante dentro del sistema inmune y aunque los mecanismos no han sido totalmente dilucidados, hay evidencia del beneficio que la vitamina D puede tener en el desarrollo de las enfermedades infecciosas, incluidas las del tipo respiratorio (**Tabla 1**). Los mecanismos propuestos incluyen la activación de los péptidos antimicrobianos y la inducción de la autofagia por parte de las células del huésped, además de su capacidad para regular la respuesta inmune. La vitamina D, en su forma de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, inhibe el $\text{INF-}\gamma$, y la IL-2. Además, debido a su capacidad de disminuir la estimulación de linfocitos Th1, esta reduce la producción de otras citocinas proinflamatorias, como la IL-6, IL-8, IL-17 e IL-12⁽¹¹⁾ y, como se ha mencionado, muchas de estas IL se encuentran aumentadas durante la fase grave de la COVID-19. Otro aspecto para tener en cuenta es que casi la totalidad de las células del sistema inmune presenta el receptor de la vitamina D (RVD), lo que nos habla de la relevancia que este nutriente puede tener dentro de nuestro sistema inmune.

Vitamina D como regulador de la inmunidad innata

La inducción intracrina de los péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas y las defensinas, son un camino mediante el cual la vitamina D media sus efectos dentro de la respuesta innata. Uno de estos péptidos es la catelicidina humana LL37, que actúa como protector de la barrera del recubrimiento epitelial. Esta catelicidina transactiva el factor de crecimiento epidérmico presente en el epitelio de las vías respiratorias, lo que fortalece las barreras físicas que participan en la defensa inmunitaria⁽⁴⁶⁾. La vitamina D favorece la inducción de los genes que codifican las proteínas que forman las uniones celulares, como la ocludina, conexina (uniones *gap*) y cadherina E (uniones adherentes), que mejoran la integridad de las barreras físicas y las hacen más fuertes frente a un agresor⁽⁴⁷⁾. Los LL37 también tiene acciones antiinflamatorias al inhibir la activación del factor nuclear κB (NF- κB)⁽⁴⁸⁾. Se encontró que en pacientes sépticos en estado crítico, los niveles séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ resultaron ser significativamente más bajos, lo cual puede asociarse con la disminución de las concentraciones de la proteína antimicrobiana catelicidina⁽⁴⁹⁾.

Se sabe que durante las infecciones virales, la expresión del gen CYP27B1 y la consecuente síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ son aspectos necesarios en el desarrollo de

las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas y los macrófagos⁽⁵⁰⁾. La vitamina D tiene la capacidad de inducir la autofagia y la apoptosis al interactuar con su receptor en las células del sistema inmune. La autofagia favorece el aclaramiento del agente infeccioso al destruirlo mediante las enzimas lisosómicas; mientras que la apoptosis impide el avance del microorganismo al ser inducida en aquellas células infectadas.

Existen dos vías interrelacionadas por las cuales la vitamina D tiene efectos sobre la autofagia. La primera se activa por la inducción del complejo de la cinasa PI3K clase III por parte del RVD. Esto conlleva a la elongación de los autofagosomas y su fusión con un lisosoma, lo cual aumenta la cantidad de enzimas lisosómicas en la célula⁽⁴⁶⁾. En la segunda vía de señalización, la unión de la vitamina D a su receptor genera el mismo efecto; sin embargo, lo hace a través de la producción de catelicidina LL-3 (**Figura 3**)⁽⁴⁶⁾. Lo anterior se sustenta en la observación de la inhibición de la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y del *M. tuberculosis* en macrófagos a través de autofagia en presencia de la vitamina D en su forma activa⁽⁵¹⁾.

Vitamina D como regulador de la inmunidad adaptativa

La expresión del RVD en linfocitos T y B es baja cuando estos están inactivos en el estado de reposo; sin embargo, cuando se activan y proliferan hay lugar para una regulación positiva en la expresión del RVD, lo cual permite la modulación de alrededor 500 genes sensibles a los efectos de la vitamina D, que afectan la diferenciación y la activación de las células del sistema inmune⁽³⁹⁾. La evidencia muestra que el nexo entre el aumento de CYP27B1 y el RVD en las células del sistema inmune viene dado por la interacción de los patógenos con los receptores de reconocimiento de patrones, como se ha visto en los monocitos, donde al ejercer su reacción inmunitaria al fagocitar el cuerpo extraño y utilizar el receptor tipo toll (RTL) y otras clases de receptores de reconocimiento de patrones, se amplifica la actividad de CYP27B1^(52,53).

Las células T reguladoras y Th2 no son la excepción y en presencia de la vitamina D proliferan a través de su interacción con las células presentadoras de antígenos, lo que se traduce en la supresión de un estado proinflamatorio, además de estimular la síntesis de IL-10. Las T colaboradoras 2 inhiben la activación de los linfocitos B, su diferenciación a las células plasmáticas y, con ello, la producción de anticuerpos, lo que disminuye

Tabla 1. Correlación positiva entre la vitamina D y las enfermedades infecciosas

Referencias	Agente infeccioso o enfermedad	Intervención	Hallazgo
Tamara y colaboradores, 2022 ⁽³⁸⁾	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<p>Ensayo controlado asignado al azar sobre la suplementación con vitamina D en niños con TB pulmonar e insuficiencia de vitamina D. Los pacientes se asignaron aleatoriamente para recibir 1000 UI de vitamina D o placebo diariamente después de iniciar el tratamiento estándar de la TB.</p> <p>En este estudio, el resultado primario fue la resolución de los síntomas de fiebre y tos revisados semanalmente después de iniciar el tratamiento hasta que los síntomas se resolvieran.</p>	<p>Se encontró una resolución más rápida de la fiebre y la tos, una mejora del estado de desnutrición y un mayor nivel de vitamina D en el grupo de intervención en comparación con el grupo de placebo.</p> <p>La determinación de los niveles adecuados de suplementación de más de 1000 UI requiere más investigación para lograr los niveles normales de vitamina D durante el tratamiento de la TB pulmonar en niños.</p>
Siddiqui y colaboradores, 2020 ⁽³⁹⁾	VHC	<p>En total se incluyeron 11 estudios (8 observacionales y 3 de intervención) con 1575 personas y 1117 personas infectadas por el VHC (71 %) mostraron niveles bajos de vitamina D. La mayoría de los estudios incluyeron individuos VHC mono infectados con una edad media que oscilaba entre 38 y 56 años. Se realizaron 4 estudios en personas infectadas por el VIH/VHC. Dado que la vitamina D tiene un valor clínico incierto en las personas infectadas por el VHC y teniendo en cuenta las limitaciones de las revisiones anteriores, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis actualizado para evaluar exhaustivamente la deficiencia de la vitamina D con respecto a la terapia antiviral y la influencia de la suplementación con vitamina D en la RVS</p>	<p>Un estudio realizado en pacientes inmunocompetentes con infección recurrente por VHC demostró que la administración de vitamina D junto con la terapia antiviral aumentaba la probabilidad de una respuesta viral sostenida. Otro estudio descubrió que la suplementación de vitamina D con la terapia de Peg-α-2b/ribavirina mejora la respuesta inmunitaria contra el genotipo 1 del VHC</p>
Arihiro y colaboradores, 2019 ⁽⁴⁰⁾ y Grant y colaboradores, 2020 ⁽⁴¹⁾	Infecciones del tracto respiratorio superior	<p>Se realizó un ensayo asignado al azar, doble ciego y controlado para comparar los efectos de la suplementación con vitamina D (500 UI/día) y placebo. El resultado primario fue la incidencia de la gripe y el resultado secundario fue la incidencia de la infección respiratoria superior</p>	<p>Ningún grupo generó una diferencia significativa en la infección por influenza; sin embargo, hubo una disminución en la incidencia de las enfermedades del tracto respiratorio superior en el grupo al que se le suministró la vitamina D, principalmente en aquellos que tenían niveles séricos bajos (< 20 ng/mL)</p>
Røsjø y colaboradores, 2017 ⁽⁴²⁾	VEB	<p>Se midieron los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D) e inmunoglobulina G contra el EBNA1, el VCA del VEB, el CMV y el VZV en 68 pacientes con EMRR inscritos en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 96 semanas de duración sobre la administración de suplementos de vitamina D₃ por vía oral (20 000 UI/semana)</p>	<p>La 1,25(OH)₂D induce la producción de anticuerpos contra el antígeno nuclear del VEB; sin embargo, su efecto es transitorio, ya que después de 48 semanas los niveles de anticuerpos cayeron sustancialmente en los pacientes que previamente fueron expuestos a altas concentraciones del nutriente</p>

Tabla 1. Correlación positiva entre la vitamina D y las enfermedades infecciosas (continuación)

Referencias	Agente infeccioso o enfermedad	Intervención	Hallazgo
Beigelman y colaboradores, 2014 ⁽⁴³⁾	VSR	<p>Se ha informado que la deficiencia de vitamina D al nacer es un factor de riesgo para la infección del tracto respiratorio inferior por el VSR durante el primer año de vida. Hay datos limitados disponibles sobre si el nivel de vitamina D de un lactante está asociado con la gravedad de la bronquiolitis aguda por VSR.</p> <p>Los bebés < 1 año y hospitalizados con su primer episodio de bronquiolitis por VSR se inscribieron en la cohorte <i>RSV bronchiolitis in early life II</i>. Investigamos las relaciones entre el estado de la vitamina D en el momento de la inscripción y los siguientes indicadores de la gravedad de la bronquiolitis: duración de la hospitalización, saturación de oxígeno más baja medida durante la hospitalización y una puntuación de la gravedad de la bronquiolitis</p>	La vitamina D es capaz de disminuir la respuesta inflamatoria a la infección por VSR, manteniendo el estado antiviral y sin tener efectos adversos sobre la carga viral. Además, LL37 y β -defensina 2 (ambas inducidas por 1,25(OH)2D) bloquean la entrada celular del virus y previenen la muerte de las células epiteliales inducida por el virus
Berad y colaboradores, 2012 ⁽⁴⁴⁾ y Sudfeld y colaboradores, 2012 ⁽⁴⁵⁾	VIH	<p>Se midió la 25(OH)D sérica en 1103 adultos, el 9,2 % se clasificó como deficiente en vitamina D (< 20 ng/mL), el 43,6 % como insuficiente (20-30 ng/mL) y el 47,2 % como suficiente (> 30 ng/mL). Después del ajuste multivariable, la deficiencia de vitamina D se asoció significativamente con una mayor mortalidad en comparación con la suficiencia de vitamina D (HR: 2,00; IC 95 %: 1,19-3,37; $p = 0,009$), mientras que no se encontró una asociación significativa para la insuficiencia de vitamina D (HR: 1,24; IC 95%: 0,87-1,78; $p = 0,24$).</p> <p>Este estudio de cohorte prospectivo consistió en una muestra seleccionada al azar de hombres y mujeres infectados por el VIH que iniciaron TAR inscritos en un ensayo controlado, aleatorio y doble ciego que evaluó el efecto de los suplementos orales diarios de vitaminas del complejo B, C y E en los niveles altos frente al estándar de la cantidad diaria recomendada sobre la progresión de la enfermedad del VIH realizada en Dar es Salaam, Tanzania, durante el 2006 al 2010</p>	<p>Se encontró que 50 mujeres con VIH tenían niveles de 1,25(OH)2D significativamente inferiores, en comparación con los controles femeninos sanos.</p> <p>La vitamina D induce la expresión de péptidos antimicrobianos, como la catelicidina y la defensina β_2. Cuando los niveles de la vitamina D caen por debajo de 20 ng/mL, la respuesta de la catelicidina no se inicia, lo que lleva a una mayor deficiencia del sistema inmunitario y el consiguiente aumento de las infecciones oportunistas</p>

CMV: citomegalovirus; EBNA1: antígeno nuclear 1 del VEB; EMRR: esclerosis múltiple recurrente-remitente; RVS: respuesta viral sostenida; TAR: terapia antirretroviral; TB: tuberculosis; VCA: antígeno de la cápside viral; VEB: virus de Epstein-Barr; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VSR: virus sincitial respiratorio; VZV: virus de la varicela zóster. Fuente: elaboración con base en³⁸⁻⁴⁵

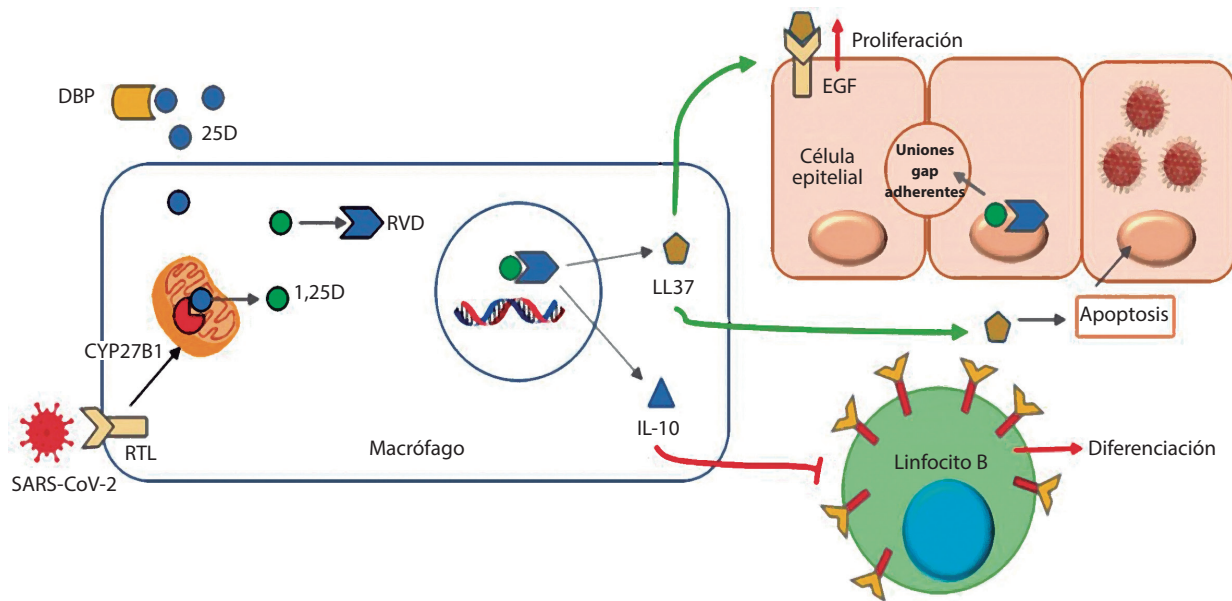


Figura 3. Efectos inmunomoduladores de la vitamina D. Las líneas verdes indican el estímulo y las líneas rojas muestran la inhibición. Durante la infección viral se expresa el gen CYP27B, esta enzima media la conversión de la 25 D a 1,25(OH)2D. La 1,25(OH)2D interactúa con su RVD e induce en el núcleo la síntesis de catelicidina LL37 e IL-10. La LL37 induce la apoptosis en las células infectadas, a la vez que provoca la proliferación de las células epiteliales a través del factor de crecimiento epidérmico. La IL-10 inhibe la activación de las células B y su diferenciación a las células plasmáticas, lo que reduce el riesgo de trastornos autoinmunitarios. 1,25D: 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol); 25D: 25-hidroxi-vitamina D₂ (ergocalciferol); CYP27B1: 25-hidroxitamina D 1-alfa-hidroxilasa; DBP: proteína de unión a la vitamina D; EGF: receptor del factor de crecimiento endodérmico; IL-10: interleucina 10; LL37: catelicidina humana; RTL: receptor tipo toll; RVD: receptor de la vitamina D. Fuente: elaboración propia.

el riesgo de trastornos autoinmunitarios. La vitamina D también estimula la producción de glutatión a nivel intracelular, lo que atenúa las cantidades ingentes de las especies reactivas de oxígeno y suprime la producción de NF- κ B y MAP cinasa p38, logrando una regulación a la baja en la expresión de los genes proinflamatorios, como el FNT α , IL-6, y la proteína quimiotáctica de monocitos 1. Por todo lo anterior, y de acuerdo con recientes ensayos clínicos que encontraron una correlación significativa entre los niveles de IL-6 y las tasas de mortalidad por COVID-19, se ha sugerido la administración de la vitamina D como una medida terapéutica para disminuir los niveles de IL-6 y, por consiguiente, controlar la respuesta inflamatoria exacerbada⁽⁵⁴⁾.

La vitamina D no favorece la producción de algún anticuerpo en particular, por el contrario, esta inhibe la proliferación y diferenciación de las células B y, por ende, la secreción de los anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) durante la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, lo anterior no altera la función normal del sistema inmune, en tanto que solo se limita a controlar los daños masivos por sobreactivación.

Lo anterior es consistente con las investigaciones que reportan haber encontrado que las dosis de vitamina D en pacientes inmunizados con la vacuna Pfizer mejoran la respuesta contra el SARSCoV-2^(55,56).

Las anteriores observaciones sirvieron de fundamento para nuevas investigaciones que revelaron que el efecto inmunomodulador de la vitamina D es transitorio; por ejemplo, después de administrar altas dosis de vitamina D por vía oral en pacientes con virus de Epstein-Barr (VEB) y esclerosis múltiple se encontraron niveles reducidos de anticuerpos dirigidos al antígeno nuclear del VEB después de 48 semanas⁽⁴⁶⁾.

La vitamina D desempeña un papel fundamental en la supresión de la infiltración de leucocitos a las vías respiratorias que, sumado a la inducción de quimiocinas y citocinas vinculadas, tiene un impacto beneficioso en la defensa contra los virus respiratorios, sin poner en peligro la eliminación viral; esto ha sido demostrado en infecciones por el virus sincitial respiratorio⁽⁵⁷⁾. Otros estudios han demostrado que los niveles de vitamina D se correlacionan negativamente con los niveles de ADN del virus de la hepatitis B en pacientes con hepa-

titis crónica, lo cual sugiere que un estado deficiente del nutriente propicia un escenario favorable para la replicación viral^(58,59).

CONCLUSIÓN

La vitamina D cumple un rol vital en la regulación del sistema inmune y del SRA. Estas funciones se han relacionado íntimamente con la fisiopatología de la COVID-19. Debido a los potenciales beneficios de esta vitamina, se han realizado gran cantidad de ensayos clínicos que arrojan la posibilidad de administrarse en el curso de la infección por COVID-19. Sin embargo, el pronóstico del paciente depende de muchos factores adicionales, como la edad, el sexo, la raza y las comorbilidades relacionadas con el SRA. Aun así, es un hecho que se deben normalizar los niveles de vitamina D en los pacientes con deficiencia. Se requieren próximos estudios que apunten a la suplementación dirigida a las poblaciones específicas para poder comprender el rol de esta vitamina en los diferentes escenarios clínicos.

PUNTOS CLAVE

- La vitamina D mejora los mecanismos de la respuesta inmune innata a la vez que protege contra la respuesta inflamatoria exacerbada y suprime las citoquinas proinflamatorias.
- La enzima convertidora de angiotensinógeno 2 cumple con los cambios fisiológicos a nivel del sistema renina angiotensina al estar bajo una infección de COVID-19.
- La vitamina D favorece la resolución apropiada de las enfermedades infecciosas, varias de ellas respiratorias.
- La vitamina D estimula la expresión de *gap protein* y *tight junction protein* que ayudan a mantener la integridad del epitelio, lo que impide la penetración del virus.
- Existe una plausibilidad biológica de los beneficios nutricionales de la vitamina D en la infección por COVID-19.

Financiación

El presente estudio no tuvo financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Declaración de autoría

JE Sanguino-Ortega, DF Laverde-Villamil, CA Santos-González, JD Satizábal-Rodríguez y AM González-Clavijo participaron en el diseño de la investigación y redactaron el manuscrito. Todos los autores revisaron el manuscrito, acuerdan garantizar la integridad y precisión del trabajo, y leyeron y aprobaron el manuscrito final.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-time-line---covid-19>
2. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
3. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(8):1069-76. doi: 10.1007/s42399-020-00363-4.
4. Lloyd-Sherlock P, Ebrahim S, Geffen L, McKee M. Bearing the brunt of COVID-19: Older people in low and middle income countries. *BMJ.* 2020;368:1052. doi: 10.1136/bmj.m1052.
5. Vélez M, Vélez V, Marín IC, Castaño D, Velásquez-Salazar P, Vera-Giraldo CY, et al. Tratamiento farmacológico de la infección COVID-19 en adultos. Universidad de Antioquía. 2020. p. 1-34.
6. Peng MY, Liu WC, Zheng JQ, Lu CL, Hou YC, Zheng CM, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 infection and the putative beneficial role of vitamin-D. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5251. doi: 10.3390/ijms22105251.
7. Benskin LL. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health.* 2020;8:513. doi: 10.3389/fpubh.2020.00513.
8. Panarese A, Shahini E. Letter: COVID-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(10):993-5. doi: 10.1111/apt.15752.
9. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *J Med Virol.* 2021;93(5):2992-9. doi: 10.1002/jmv.26832.
10. Teshome A, Adane A, Girma B, Mekonnen ZA. The impact of vitamin D level on covid-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2021;9:624559. doi: 10.3389/fpubh.2021.624559.
11. Aygun H. Vitamin D may protect against multiple organ damage caused by COVID-19. *Bratisl Lek Listy.* 2020;121(12):870-7. doi: 10.4149/BLL_2020_143.

12. Ajabshir S, Asif A, Nayer A. The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *J Nephropathol.* 2014;3(2):41-3. doi: 10.12860/jnp.2014.09.
13. da Silva SJR, Alves da Silva CT, Mendes RPG, Pena L. Role of nonstructural proteins in the pathogenesis of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92(9):1427-9. doi: 10.1002/jmv.25858.
14. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells.* 2020;9(5):1267. doi: 10.3390/cells9051267.
15. Finkel Y, Mizrahi O, Nachshon A, Weingarten-Gabbay S, Morgenstern D, Yahalom-Ronen Y, et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;589(7840):125-30. doi: 10.1038/s41586-020-2739-1.
16. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.* 2020;176:104742. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104742.
17. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, Sebra R, Patel G, Firpo-Betancourt A, et al. COVID-19: Staging of a new disease. *Cancer Cell.* 2020;38(5):594-7. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.006.
18. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;95:332-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.
19. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
20. Grajales-Reyes GE, Colonna M. Interferon responses in viral pneumonias. *Science.* 2020;369(6504):626-7. doi: 10.1126/science.abd2208.
21. Banerjee A, Ganguly U, Saha S, Chakrabarti S, Saini RV, Rawal RK, et al. Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: Many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(10):1245-58. doi: 10.1080/14787210.2021.1905519.
22. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: Evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(2):193-209. doi: 10.1111/cei.13523.
23. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: A key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):355-62. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
24. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1152-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
25. Hu G, Christman JW. Editorial: Alveolar macrophages in lung inflammation and resolution. *Front Immunol.* 2019;10:2275. doi: 10.3389/fimmu.2019.02275.
26. Silberstein M. Correlation between premorbid IL-6 levels and COVID-19 mortality: Potential role for vitamin D. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106995. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106995.
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
28. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255-73. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
29. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:317-25. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.091.
30. Scriabine H A. Hypertension. En: *Comprehensive medicinal chemistry II.* Elsevier. 2007. p. 705-28.
31. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1201-28. doi: 10.1002/cphy.c130040.
32. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905-19. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
33. Getachew B, Tizabi Y. Vitamin D and COVID-19: Role of ACE2, age, gender, and ethnicity. *J Med Virol.* 2021;93(9):5285-94. doi: 10.1002/jmv.27075.
34. Wehbe Z, Hammoud S, Soudani N, Zaraket H, El-Yazbi A, Eid AH. Molecular insights into SARS COV-2 interaction with cardiovascular disease: Role of RAAS and MAPK signaling. *Front Pharmacol.* 2020;11:836. doi: 10.3389/fphar.2020.00836.
35. Moschonas IC, Tselepis AD. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;52(1):111-23. doi: 10.1007/s11239-020-02374-3.
36. Lordan R. Notable developments for vitamin D amid the COVID-19 pandemic, but caution warranted overall: A narrative review. *Nutrients.* 2021;13(3):740. doi: 10.3390/nu13030740.
37. Riccioni G. The role of direct renin inhibitors in the treatment of the hypertensive diabetic patient. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(5):139-45. doi: 10.1177/2042018813490779.
38. Tamara L, Kartasasmita CB, Alam A, Gurnida DA. Effects of vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *J Glob Health.* 2022;12:04015. doi: 10.7189/jogh.12.04015.
39. Siddiqui M, Manansala JS, Abdulrahman HA, Nasrallah GK, Smatti MK, Younes N, et al. Immune modulatory effects of vitamin D on viral infections. *Nutrients.* 2020;12(9):2879. doi: 10.3390/nu12092879.

40. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088-95. doi: 10.1093/ibd/izy346.
41. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
42. Røsjo E, Lossius A, Abdelmagid N, Lindstrøm JC, Kampman MT, Jørgensen L, et al. Effect of high-dose vitamin D3 supplementation on antibody responses against Epstein-Barr virus in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2017;23(3):395-402. doi: 10.1177/1352458516654310.
43. Beigelman A, Castro M, Schweiger TL, Wilson BS, Zheng J, Yin-DeClue H, et al. Vitamin D levels are unrelated to the severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis among hospitalized infants. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2015;4(3):182-8. doi: 10.1093/jpids/piu042.
44. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
45. Sudfeld CR, Wang M, Aboud S, Giovannucci EL, Mugusi FM, Fawzi WW. Vitamin D and HIV progression among Tanzanian adults initiating antiretroviral therapy. *PLoS One.* 2012;7(6):e40036. doi: 10.1371/journal.pone.0040036.
46. Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol.* 2019;29(2):e2032. doi: 10.1002/rmv.2032.
47. Zhang YG, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor, and tissue barriers. *Tissue Barriers.* 2013;1(1):e23118. doi: 10.4161/tisb.23118.
48. Fabisiak A, Murawska N, Fichna J. LL-37: Cathelicidin-related antimicrobial peptide with pleiotropic activity. *Pharmacol Rep.* 2016;68(4):802-8. doi: 10.1016/j.pharep.2016.03.015.
49. Jeng L, Yamshchikov AV, Judd SE, Blumberg HM, Martin GS, Ziegler TR, et al. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med.* 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
50. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170(11):5382-90. doi: 10.4049/jimmunol.170.11.5382.
51. Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS Pathog.* 2012;8(5):e1002689. doi: 10.1371/journal.ppat.1002689.
52. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(5):R133-47. doi: 10.1530/EJE-20-0665.
53. Nurminen V, Seuter S, Carlberg C. Primary vitamin D target genes of human monocytes. *Front Physiol.* 2019;10:194. doi: 10.3389/fphys.2019.00194.
54. Liu X, Wang H, Shi S, Xiao J. Association between IL-6 and severe disease and mortality in COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* 2021:postgradmedj-2021-139939. doi: 10.1136/postgradmedj-2021-139939.
55. Piec I, Cook L, Dervisevic S, Fraser WD, Ruetten S, Berman M, et al. Age and vitamin D affect the magnitude of the antibody response to the first dose of the SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *Curr Res Transl Med.* 2022;70(3):103344. doi: 10.1016/j.retram.2022.103344.
56. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881-6. doi: 10.2310/JIM.0b013e31821b8755.
57. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N, Powers L, Gerke A, Hunninghake GW. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965-74. doi: 10.4049/jimmunol.0902840.
58. Chen EQ, Bai L, Zhou TY, Fe M, Zhang DM, Tang H. Sustained suppression of viral replication in improving vitamin D serum concentrations in patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2015;5:15441. doi: 10.1038/srep15441.
59. Ko WS, Yang YP, Shen FP, Wu MC, Shih CJ, Lu MC, et al. The study of correlation between serum vitamin D₃ concentrations and HBV DNA levels and immune response in chronic hepatitis patients. *Nutrients.* 2020;12(4):1114. doi: 10.3390/nu12041114.