

Het nieuwe coronavirus; de feiten en uw immuniteit

Inleiding: Het Corona-virus beheerst de laatste weken volledig het nieuws. We hebben getracht voor u de feiten eens helder op een rijtje te zetten. Wat is het voor een virus? Waarom is het zo gevaarlijk en de belangrijkste vraag voor u, wat kunt u er zelf aan doen om de kans om ernstig ziek te worden te verminderen.

Coronavirus is niet nieuw: In de afgelopen twintig jaar zijn al twee eerdere corona-epidemieën gepasseerd. SARS-CoV veroorzaakte volgens de World Health Organization (WHO) tussen 2002 en 2003 een epidemie op grote schaal, beginnend in China en later in zo'n 25 andere landen, met een kleine 8000 gevallen en 774 doden (sterftekans 9.6%).¹ In 2012 kwam de MERS-CoV-epidemie, beginnend in Saudi-Arabië met ongeveer 2500 bekende gevallen en 850 doden (sterftekans 34%).² Zowel MERS als SARS zijn, van mens op mens overgedragen coronavirussen (betaCoVs), van de zogenaamde B- en C-stam. In een Amsterdamse studie bleek in geval van gewone luchtweginfecties in 4.7 % van de gevallen sprake te zijn van een infectie met het humaan coronavirus NL63,³ een coronavirus van de A-stam. De veroorzaker van de huidige pandemie is een nieuw coronavirus. In eerste instantie werd het virus 2019-nCoV genoemd maar de naam werd al vlot veranderd in SARS-CoV-2, aangezien het virus veel gelijkenis heeft met het SARS-virus welke verantwoordelijk was voor de epidemie van 2002/2003.⁴ Het virus heeft naast 82% genetische kenmerken van de menselijke SARS-CoV-virus tevens 89% genetische kenmerken van een SARS-gelijklend virus van vleermuizen.⁵

Besmetting: Omdat de eerste gevallen van de ziekte COVID-19 (coronavirus disease 2019) gelinkt werden aan de Huanan Wholesale Markt van Wuhan (China), dacht men in eerste instantie dat de overdracht van het virus van dier op mens gebeurde. Later werd duidelijk dat zeker niet alle gevallen te linken waren aan de markt in Wuhan en dat COVID-19 ook van mens op mens werd overgedragen, met name wanneer mensen symptomen vertoonden van COVID-19. Hoe snel een virus zich verspreid onder de bevolking is afhankelijk van het aantal mensen die een drager gemiddeld besmet en de tijd die voor deze besmetting gemiddeld nodig is. In de medische wereld noemt men dit respectievelijk het reproductiegetal, vanaf hier $R(0)$ genoemd en het serieel interval. De Spaanse griep van 1918 kostte wereldwijd naar schatting vijftig miljoen mensen het leven. De $R(0)$ van deze epidemie was gemiddeld 1.8.⁶ In geval van COVID-19 gaat men voorlopig uit van een $R(0)$ van 2.24 tot 3.58.⁷ Even ter vergelijking: Het $R(0)$ van de SARS-epidemie in 2002 was gemiddeld 0.49 (serieel interval 7 dagen),⁸ terwijl de MERS-epidemie een $R(0)$ van 0,67 (serieel interval van 7.6 dagen) liet zien.⁹ Het serieel interval van SARS-Cov-2 is ongeveer 4 dagen en komt overeen met dat van het influenzavirus.¹⁰ De combinatie van serieel interval en $R(0)$ maakt SARS-CoV-2 besmettelijker dan griep en veel besmettelijker dan SARS en MERS. Dit is de reden waarom wereldwijd enorm wordt ingezet op goede hygiëne, quarantaine en 'social distancing'. Alleen op deze wijze kan de pandemie vertraagd worden.

Klachtenbeeld, diagnose en prognose COVID-19: Mensen geïnfecteerd met het nieuwe coronavirus hebben vaak koorts en luchtwegklachten zoals hoesten, verkoudheid, niezen of kortademigheid. COVID-19 kan leiden tot o.a. een longontsteking uitmondend in acute ademnood (Acute Respiratory Distress Syndrome).¹¹ Ook acuut hartfalen en uitval van meerdere organen (total organ failure) wordt beschreven, evenals betrokkenheid van schade in het brein.¹² COVID-19 kan worden bevestigd middels onderzoek van neus/keelholte op de aanwezigheid van het virus of het aantonen van antilichamen in het bloed.¹³ Het Chinese Centrum voor Ziektecontrole en Preventie publiceerde eind februari een uitgebreid rapport aangaande COVID-19 wat veel inzicht geeft in deze aandoening. Hieronder wordt een opsomming gegeven van de belangrijkste feiten:¹¹

De studiegroep: 72.314 gevallen (t/m 11 februari 2020):

- Vastgesteld met lab-test: 44.672 (62%)
- Diagnose middels CT-scan: 10.567 (15%)
- Diagnose aan de hand van het klachtenbeeld en blootstelling: 16.186 (22%)
- Vastgesteld met lab-test maar geen klachten: 889 (1%)

Leeftijd van de patiënt (N = 44672)

- 80 jaar of ouder: 3% (1408 gevallen)
- 30-79 jaar: 87% (38.680 gevallen)
- 20-29 jaar: 8% (3.619 gevallen)
- 10-19 jaar: 1% (549 gevallen)
- Jonger dan 10 jaar: 1% (416 gevallen)

Ernst van het klachtenbeeld (N = 44.415)

- Mild (geen of milde longontsteking): 81% (36.160 gevallen)
- Ernstig(o.a. sterk versnelde ademhaling en te weinig zuurstof in het bloed): 14% (6.168 gevallen)
- Kritisch (o.a. ademhalings-falen, shock en/of uitval van vitale organen: 5% (2.087 gevallen)

Sterftেকans:

- 2.3% (1023 van de 44.672 bevestigde gevallen)
- 14.8% in patiënten van 80 jaar en ouder (208 van de 1.408)
- 8.0% in patiënten van 70-79 jaar (312 van de 3.918)
- 49.0% van de kritische gevallen (1.023 van de 2.087)

Het percentage van de met SARS-CoV-2 besmette patiënten dat in de Chinese populatie uiteindelijk aan COVID-19 overleed was volgens berekening 2,3%, uitgaande van alleen de laboratorium-bevestigde gevallen. Beschouwen we alle gevallen van de studiegroep, dan is het sterftepercentage 1,4%. Omdat in de milde gevallen COVID-19 veel dezelfde verschijnselen heeft als griep, zijn naar verwachting veel SARS-CoV-2-besmetting onopgemerkt gebleven, waardoor de hoeveelheid geïnfecteerde patiënten aanzienlijk hoger en het sterftেকans lager moet worden ingeschat.¹⁴

Risicogroepen: Het sterftেকans in het Chinese onderzoek was duidelijk verhoogd bij oudere mensen. Italië laat een nog hogere sterftেকans zien onder ouderen (zie onderstaande tabel).¹⁵ Onderzoek uit 2017 liet zien dat Italië met 23% 65-plussers duidelijk meer vergrijzing vertoont dan Nederland (18%) of gemiddeld in Europa(19%).¹⁶ Dit draagt onmiskenbaar bij aan het hoge sterftecijfer in dit land. De immuun-functie van mens en andere diersoorten vermindert bij het ouder worden door een afname van de immuun-cel-activiteit, -productiviteit en -signaalgevoeligheid en zorgt zodoende voor een verhoogde kans op infecties.¹⁷

Table. Case-Fatality Rate by Age Group in Italy and China^a

	Italy as of March 17, 2020		China as of February 11, 2020	
	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, % ^b	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, % ^b
All	1625 (100)	7.2	1023 (100)	2.3
Age groups, y				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0.1)	0.2
20-29	0	0	7 (0.7)	0.2
30-39	4 (0.3)	0.3	18 (1.8)	0.2
40-49	10 (0.6)	0.4	38 (3.7)	0.4
50-59	43 (2.7)	1.0	130 (12.7)	1.3
60-69	139 (8.6)	3.5	309 (30.2)	3.6
70-79	578 (35.6)	12.8	312 (30.5)	8.0
≥80	850 (52.3)	20.2	208 (20.3)	14.8

^a Data from China are from Chinese Center for Disease Control and Prevention.⁴ Age was not available for 1 patient.

^b Case-fatality rate calculated as number of deaths/number of cases.

Sterftekans COVID-19 per leeftijdsgroep in China en Italië.

Patiënten bekend met hart- en vaatziekten (10,5%), diabetes (7,3%), hoge bloeddruk (6%) en kanker (5,6%), bleken in het Chinese onderzoek een sterk verhoogde kans te hebben aan COVID-19 te overlijden. Op 20 maart werd een overzicht gemaakt van alle overledenen aan COVID-19 in Italië: 74% leed aan hoge bloeddruk, 34 % was diabeet, 30% leed aan hart en vaatziekten, 22 % had hartritmestoornissen (atriumfibrillaties) en 20 % had chronisch nierfalen.¹⁸ Ruim 48% van de overledenen hadden 3 of meer onderliggende aandoeningen.

Zoals al eerder werd beschreven hebben de longen het zwaar te verduren bij COVID-19. Toch wordt ook veel hartfalen beschreven. De hartfunctie heeft vaak flink te lijden onder een virale infectie. Een voorbeeld hiervan is dat tijdens een maandelijkse toename in de griepactiviteit van 5%, de ziekenhuisopname voor hartfalen toe neemt met 24%.¹⁹ Ook al is het ontstaansmechanisme niet bekend, in geval van COVID-19 kan directe beschadiging van de hartspier optreden.²⁰ Ook patiënten met COPD en nieraandoeningen vertonen meer fatale complicaties bij een virale infectie.²¹ Verder is bekend dat chronisch verhoogde bloedsuikerwaardes, welke het centrale kenmerk is van diabetes, de aangeboren en verworven immuniteit verminderen. Diabetes patiënten lopen zodoende een grotere kans op infecties.²²

Personen met bovengenoemde aandoeningen en iedereen boven de 60 jaar behoren tot de zogenaamde risicogroep voor griep,²³ komen in aanmerking voor de jaarlijkse griepvaccinatie en zullen tevens een verhoogd risico lopen op COVID-19. Ook mensen die lijden aan een systemische auto-immuunziekte zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis lopen een verhoogd risico op infecties en zullen een grotere kans lopen op COVID-19.²⁴

Het SARS-CoV-2-virus bindt zich in het lichaam aan de ACE2-receptoren in de longen en de vaatwand van het hart en de nieren. De affiniteit van het nieuwe coronavirus voor deze ACE2-receptor is twintig maal zo groot in vergelijking tot het eerdere SARS-CoV-virus.²⁵ Er is om deze reden een debat gaande over het mogelijke nadelige effect van bepaalde bloeddrukverlagende medicijnen, de zogenaamde ACE-inhibitors en de ARBs, welke de hoeveelheid ACE2 receptoren verhogen en een versterkend effect kunnen hebben op de binding van het SARS-CoV-2-virus met onze lichaamscellen.²⁶ Omdat er nog geen duidelijkheid bestaat of ACE-inhibitors het infectierisico daadwerkelijk doet toenemen of de kans op complicaties in geval van een infectie verhoogt, is nog geen consensus over dit onderwerp. De hartstichting geeft aan dat er nog geen wetenschappelijk bewijs is dat deze medicijnen het risico op besmetting met SARS-CoV-2 verhogen en een ernstiger verloop van COVID-19 veroorzaken.²⁷

Een vergelijking: Incidentie, ziekenhuisopname en sterftcijfers van griep: Als we de voorlopige cijfers van COVID-19 horen dan liegen deze er niet om. Het is echter belangrijk deze af te zetten tegen de cijfers van de ons bekende en geaccepteerde griepgolven. De griep epidemie van 2017-2018 was wereldwijd van enorme omvang. Het CDC schatte dat in de Verenigde Staten alleen al 45 miljoen mensen geïnfecteerd werden, 810.000 mensen in het ziekenhuis werden opgenomen en 61.000 mensen aan de griep overleden.²⁸ In Nederland kregen in deze periode 900.000 mensen griep, werden 16.000 mensen opgenomen, raakten ziekenhuizen overbelast en overleden naar schatting 9500 mensen, waarbij 96% van de mensen 60 jaar of ouder was.²⁹ Onderzoek in Duitsland liet zien dat de griepslachtoffers boven de 60 jaar gemiddeld meer dan 3 onderliggende aandoeningen hadden.³⁰

De COVID-19-pandemie: Afgaande op de hierboven tot nu toe verzamelde informatie kunnen we het volgende concluderen aangaande de huidige COVID-19 epidemie en het virus SARS-CoV-2 die het veroorzaakt:

- SARS-Cov-2 is een nieuw virus waarvoor nog geen immuniteit bestaat.
- Het SARS-CoV-2-virus is erg besmettelijk, is besmettelijker dan het griepvirus en eerdere coronavirussen.
- COVID-19 vertoont in vergelijking tot eerdere coronaepidemieën een aanzienlijk lager fataliteitsrisico en heeft bij het merendeel van de geïnfecteerde mensen milde symptomen.
- Oudere mensen en mensen met onderliggende aandoeningen lopen, net als in het geval van griep, een hogere kans aan COVID-19 te overlijden.
- Een hoog sterftcijfer onder ouderen en mensen met onderliggende aandoeningen is niet ongewoon getuige het groot aantal slachtoffers in deze twee groepen tijdens de griepgolf van 2017-2018
- Een goede hygiëne en een zo optimaal mogelijke 'social distancing' is van groot belang om de R(0) van SARS-CoV-2 aanzienlijk te verlagen en de explosieve groei van de pandemie af te remmen.

De behandeling van COVID-19: Met man en macht wordt wereldwijd gewerkt aan de ontwikkeling van een vaccin tegen SARS-CoV-2, volgens kenners de enige echte remedie tegen het virus, maar het kan nog vele maanden duren voordat deze beschikbaar komt. Allerlei medicaties worden momenteel ingezet om de gevolgen van de infectie te beperken. In kader van dit artikel wordt hier echter niet verder op ingegaan. Het moge duidelijk zijn dat voorkomen beter is dan genezen en zodoende is het van het grootste belang dat u zich houdt aan de richtlijnen van het RIVM, welke te lezen zijn op www.rivm.nl/coronavirus/covid-19. Doelstelling van het RIVM is om de R(0) onder de 1 te houden. Stel dat u toch besmet raakt dan zou het ideaal zijn als uw lichaam optimaal zou kunnen reageren op het coronavirus.

Optimale immunoreactie op SARS-CoV-2: Wereldwijd worden mensen ziek en eerdere cijfers lieten zien dat niet iedereen ernstige complicaties vertoont of komt te overlijden. Zoals al eerder genoemd heeft COVID-19 in 80 % van de gevallen een mild verloop. Als we weten in welke gevallen zich meer complicaties ontwikkelen kunnen we aanbevelingen doen om de kans op complicaties te verminderen.

De volgende zaken zijn gerelateerd aan ernstige complicaties van COVID-19:

- Hoge leeftijd
- Verminderde immunofunctie door o.a. medicatiegebruik, chemotherapie of bestraling.
- Onderliggende aandoeningen zoals: hart- en vaatziekten, diabetes, hoge bloeddruk, chronische nier- en leveraandoeningen, luchtwegaandoeningen zoals COPD en astma en HIV.

In het kader van dit artikel zal het vizier uitsluitend op de risico-verhogende onderliggende aandoeningen gericht zijn. Wat hebben deze aandoeningen qua ontstaansmechanisme gemeen en als ze iets gemeen hebben, hoe kunnen we dit onderliggend mechanisme eventueel beïnvloeden? Verder kunnen we kijken naar factoren die direct inwerken op onze immuniteit tegen infecties. Zijn chronische aandoeningen en een verminderde immuunrespons aan elkaar gerelateerd? Laten we proberen deze zaken uit te zoeken.

Onze gezonde levensverwachting: De pandemie van COVID-19 deze winter, maar ook de griepgolf van 2017-2018, laat pijnlijk de gevolgen van vergrijzing en de gebrekkige weerstand van een deel van de bevolking zien. In 1981 betrof de absolute levensverwachting van een 50-jarige man 26 jaar, terwijl de gezonde levensverwachting (zonder chronische aandoeningen) 15 jaar was. In 2018 bleek de verwachting respectievelijk 32 en 9,7 jaar.³¹ We worden dan wel ouder, maar vertonen steeds vroeger gebreken. Dat ons immuunsysteem met het klimmen der jaren aan effectiviteit inboet, is tot op zekere hoogte onoverkomelijk. Dat we ouder worden betekent echter niet dat we perse ook chronische aandoeningen zoals diabetes, hart- en vaatziekten, Alzheimer, COPD en nierfalen moeten ontwikkelen, aandoeningen die ons kwetsbaarder maken in geval van infecties. De gezondheidskeuzes die we vandaag maken hebben grote invloed op het al dan niet ontwikkelen van ouderdomsaandoeningen in de komende decennia.³² In kader van leefstijl moeten we ons realiseren dat de keuzes die we nu maken, op korte termijn zeker effect kunnen hebben, maar met name onze weerbaarheid tegen infecties, algemene gezondheid en levensverwachting later in het leven zullen verhogen.

Laaggradige ontsteking: Ons immuunsysteem induceert indien nodig een ontstekingsreactie om fysieke schade of een infectie te lijf te kunnen gaan. Om uw geheugen aangaande immuniteit op te frissen vindt U hieronder een korte samenvatting van virale immuniteit.

Immuniteit in een notendop

Het immuunsysteem is een verdedigingssysteem van een organisme met als doel zowel externe als interne ziekteverwekkers te bestrijden. Naast de bescherming tegen virussen, bacteriën en parasieten wordt het immuunsysteem ook wel ingezet om afvalstoffen of zieke lichaamscellen zoals kankercellen op te ruimen. In een ideaal scenario leidt virale infectie tot immuniteit. Hoe dat gaat? Wanneer een virus het lichaam binnen komt (in het geval van SARS-CoV-2 via de longen) bindt het zich aan ACE2-receptoren aan de binnenzijde van de luchtwegen. Wanneer het virus zich bindt wordt het actief en gaat zich binnenin de cel vermenigvuldigen door de controle over de celkern over te nemen. De geïnfecteerde lichaamscel presenteert als laatste goede daad het virus ter kennisgeving aan het immuunsysteem aan de buitenzijde van de celwand. Bepaalde witte bloedcellen (macrofagen) herkennen middels receptoren (o.a. toll-like receptor) virussen en gaan de activiteit van ontstekingsstimulerende genen verhogen en ontstekingsremmende genen verlagen. Productie van ontstekingsstimulerende cytokines komt op gang en de lokale doorbloeding wordt verhoogd. Als Pacman nemen macrofagen de gehele geïnfecteerde cel in zich op, doden deze, produceren het sterk ontstekingsbevorderende stofje interleukine 18 en presenteren aan de buitenzijde opnieuw het specifieke virus-eiwit. Andere witte bloedlichaampjes, zogenaamde lymfocyten (T-helper cellen), binden zich vervolgens aan deze macrofaag met inhoud en stimuleren de afgifte van een andere cytokine (interleukine 12) met een tweetal reacties tot gevolg: De hulp van T-killer cellen wordt ingeroepen om geïnfecteerde cellen te vernietigen en B-lymfocyten worden gestimuleerd antistoffen tegen het virus aan te maken. In een gebalanceerd immuunsysteem verlopen deze reacties zonder levensbedreigende gevolgen. Wanneer het lichaam voldoende antistoffen produceert om alle virussen onschadelijk te maken is sprake van immuniteit. Het immuunsysteem (B-lymfocyten) onthoudt de specifieke codering van het eiwit zodat het in actie kan komen wanneer in de toekomst het virus nogmaals het lichaam binnen komt. Of opgebouwde immuniteit voor SARS-CoV-2 blijvende bescherming biedt wordt momenteel onderzocht.

Het immuunsysteem komt dus in actie als de situatie erom vraagt. Onderzoek laat zien dat bepaalde sociale, omgevings- en leefstijlfactoren een chronische laaggradige ontstekingsreactie veroorzaakt welke op termijn kan leiden tot verschillende aandoeningen die collectief bekend staan als de belangrijkste doodsoorzaken wereldwijd.³³ De hoge incidentie van ernstige complicaties bij virale infecties zoals griep en nu recentelijk COVID-19 binnen de groep patiënten met deze aandoeningen, doet vermoeden dat de onderliggende laaggradige ontstekingsreactie een nadelig effect heeft op het gecoördineerd laten verlopen van de immunrespons. Het is daarom interessant te kijken naar de ontstaanswijze en onderliggende oorzaken van deze laaggradige ontstekingsreactie.

Laaggradige ontstekingen spelen zich sluipend af en worden niet zichtbaar middels de klassieke kenmerken van een ontsteking (pijn, warmte, roodheid en zwelling). Dit zorgt ervoor dat ze vaak decennia lang kunnen bestaan en dan pas zichtbaar worden door de manifestatie van bijvoorbeeld hart- en vaatziekte, diabetes, Alzheimer, kanker en vele andere aandoeningen. In een gezond lichaam is er een voortdurende balans in de productie van ontsteking-stimulerende en -remmende stoffen en alleen wanneer het nodig is wordt een immunrespons geactiveerd.³⁴ Het onwillekeurige zenuwstelsel is in deze balans betrokken en vertoont in een ideaal scenario een goed evenwicht tussen het activerende (sympatische) en het rustgevend/herstellend (parasympatische) gedeelte. Het sympatisch zenuwstelsel lijkt hierbij immunreacties te stimuleren,³⁵ terwijl het parasympatisch zenuwstelsel immunreacties remmen.³⁶

Wanneer gevaar wordt opgemerkt en een immunreactie optreedt ontstaat niet alleen een lokale reactie maar tevens een reactie in het totale lichaam door activatie van verschillende feedback-mechanismes.³⁷ De hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA) speelt hierbij een sleutelrol. Het hormoon cortisol is het eindproduct van deze as tussen bepaalde hersencentra en de bijnier. Het hormoon heeft o.a. invloed op de energiebalans, geheugen, ademhaling, spijsvertering en gemoedsrust. Het heeft een stabiel dag-nacht ritme maar kan ook worden afgescheiden in reactie op interne (verhoogde immun-activiteit) en externe (gevaar) prikkels.³⁴ Wanneer cortisol via verschillende hormoonreacties (CRH en ACTH) in de bijnier wordt afgescheiden zorgt het via negatieve feedback voor het stoppen van de productie van CRH en ACTH en dus het remmen van de HPA-as.³⁸ Vele hormonen hebben invloed op de activiteit van de HPA-as.³⁹

In een goed gereguleerd lichaam hebben immun-cellen voldoende bijnierhormoonreceptoren, waarmee ze toestaan dat cortisol bindt en de immun-cel-activiteit en productie van ontstekingsstimulerende cytokines remt.⁴⁰ In geval van chronische stress gedurende langere tijd, lijkt dit te leiden tot een verlaagde expressie van bijnierhormoonreceptoren.⁴¹ Het mogelijk gevolg is dat ongereguleerde immun-cellen grote hoeveelheden ontstekingsstimulerende cytokines gaan aanmaken, met een laaggradige ontstekingsreactie als eventueel gevolg.⁴² Oudere mensen met milde depressieve symptomen vertonen mogelijk om deze reden een langere immunrespons na een griepvaccinatie.⁴³ Stress kan door een verstoorde immunrespons het risico op griep en een verkoudheid verhogen.⁴⁴ Het is bekend dat psychologische stress onze afweer tegen ziektekiemen verstoort en de kans op een infectie verhoogt.⁴⁵ In een meta-analyse van 13 studies werd aangetoond dat in respons op een vaccinatie het percentage adequate antilichamen bij gestreste mensen 41 % was, in vergelijking tot 59% bij de minder gestreste populatie.⁴⁶ Dat een stressreactie optreedt is natuurlijk niet altijd toe te schrijven aan alleen psychologische en omgevingsfactoren, het kan tevens getriggerd worden door fysiologische prikkels en fysieke prikkels zoals bijvoorbeeld intensief sporten.⁴⁷ Een goed gereguleerd lichaam is zodoende een lichaam met een goede hormonale balans en een balans in het onwillekeurig zenuwstelsel. Het meten van hartritme variabiliteit (HRV) is een methode om deze balans meetbaar te maken.⁴⁸ Individuen met een hogere HRV functioneren beter, hebben een hoger welzijn (sociaal, emotioneel, mentaal en fysiologisch), inclusief een lagere mate van ontstekingen in vergelijking met die met een lagere HRV.⁴⁹

Samenvattend kunnen we het volgende stellen: Een lichaam dat chronisch moet reageren op stressoren zoals b.v. schadelijke chemische bestanddelen in de bloedbaan, een blessure, een moeilijke baas of een structureel negatief gedachtenpatroon, kan op den duur een chronische laaggradige ontstekingsreactie ontwikkelen en reageert vaak minder effectief op ziektekiemen. Om virale immuniteit te optimaliseren zouden we er dus verstandig aan doen ons stressniveau te verlagen en te evalueren welke stressoren, die individueel kunnen variëren, deze stressrespons uitlokken en het lichaam gevoelig maken voor een chronische laaggradige ontsteking. Vervolgens kunnen we leefstijlaanpassingen adviseren welke deze stressoren verminderen dan wel elimineren.

Stress te lijf: In de tijd van deze coronaepidemie, viert stress hoogtij. In de wetenschap dat chronische stress ons immuunsysteem ondermijnt en laaggradige ontstekingen in de hand werkt is het van het grootste belang om juist nu de stress te reduceren. Wanneer we stress willen reduceren is het van belang de productie van cortisol te verlagen en de productie van stress-reducerende, zogenaamde gelukhormonen zoals oxytocine, dopamine en serotonine te verhogen. Deze hormonen behoren tot de bovengenoemde hormonen die een directe invloed (in geval van deze hormonen een remmende werking) heeft op de HPA-as. Sociale contacten en een gevoel van verbondenheid verhoogt de productie van gelukhormonen,⁵⁰ waarvan is bekend dat ze de productie van witte bloedcellen, waaronder T-lymfocyten, stimuleren.⁵¹ Sociaal verbonden zijn in een veilige setting, is essentieel voor een dominantie van het parasympatisch zenuwstelsel, het rempedaal van de stressrespons.⁵² De mens is in haar essentie een groepsdier en in de basis dus afhankelijk van een veilige verbondenheid met andere mensen. Zoek dus juist in crisistijd die mensen op, desnoods via de telefoon of social media, waarmee je je verbonden voelt. Aanraken en aangeraakt worden is ook van belang. Tien seconden per dag omhelzen leidt al tot bloeddruk verlaging, cortisol reductie en verhoogde afgifte van oxytocine.⁵³ Het knuffelen of fysiek contact hebben hoeft niet perse met een mens te zijn. Het knuffelen met een huisdier leidt tot dezelfde afgifte van hormonen.⁵⁴ Compassie heeft tevens een positief effect op de productie van de gelukhormonen.⁵⁵ Wanneer men zich angstig voelt in een crisissituatie als deze is het van belang de emoties te uiten. Niet geuite emoties zijn namelijk slecht voor het lichaam. Wanneer de emotionele uiting van angst wordt onderdrukt heeft dit een toename van activiteit van de amygdala, het angstcentrum van het brein (en dus activatie van de stressrespons), tot gevolg.⁵⁶ Stressreductie is ook mogelijk door niet langer vast te houden aan negatieve gedachten.⁵⁷ Onthoud dat 80 % van de COVID-19 patiënten een mild verloop van de ziekte laten zien en dat dus de kans op een mild verloop vele malen groter is dan een negatief scenario. Ook langdurige boosheid blijkt een nadelige invloed op ons immuunsysteem te hebben.⁵⁸ Bepaalde vormen van meditatie kunnen een positieve uitwerking hebben op het immuunsysteem.⁵⁹ Een Mindfulness-programma bleek bij vrouwen die recentelijk gediagnostiseerd zijn met borstkanker de immuniteit, stressreductie en kwaliteit van leven te verbeteren in vergelijking tot een controlegroep.⁶⁰ Ook ritmische ademhalingsoefeningen vanuit de yoga (Sudarshan Kriya en Pranayam) blijken een remmende invloed te hebben op de stressrespons.⁶¹

Voeding en laaggradige ontstekingen: Een belangrijke trigger voor het optreden van laaggradige ontstekingen is het eten van geïndustrialiseerde voeding. De mate waarop voeding een ontstekingsreactie veroorzaakt, wordt uitgedrukt in de Dietary Inflammatory Index (DII). De DII is het resultaat van 1943 wetenschappelijke studies welke het effect van voeding op 6 ontstekingswaardes in het bloed onderzochten.⁶² Onderzoek naar het eetpatroon van zwangere vrouwen liet zien dat er een duidelijk verband bestond tussen de mate van industrialisatie van de voeding en de DII.⁶³ De toename van de incidentie van chronische ziektes de laatste decennia kan gedeeltelijk worden toegeschreven aan het vervangen van weinig tot niet geraffineerde producten door ultra-geraffineerde producten.⁶⁴ Niet alleen de grote hoeveelheid verkeerde vetten en toegevoegde suikers van de geïndustrialiseerde voeding dragen bij aan het ontstaan van de ontsteking, ook de vele

toevoegingen ter verbetering van de smaak, houdbaarheid en textuur blijken een grote bijdrage aan laaggradige ontstekingen te leveren.⁶⁵

Een belangrijk probleem, wat door het Westerse voedingspatroon ontstaat en welke in hoge mate gerelateerd is aan laaggradige ontsteking, is insuline-resistentie. Insuline-resistentie en diens gevolg een hoog insulinegehalte in het bloed draagt direct en indirect bij aan allerlei metabole ziektes, inclusief alle ontstekingsziekten, doorbloedingsziekten, diabetes, non-alcoholische leververvetting, obesitas, en bepaalde kankers en vormen van dementie.⁶⁶ Insuline-resistentie, een verminderde gevoeligheid voor het hormoon insuline, is naast hoge bloeddruk, een hoog nuchter bloedsuikergehalte en een verstoord cholesterolprofiel het centrale kenmerk van het metabool syndroom. Het metabool syndroom kan worden gezien als een chronische stofwisselingsaandoening met de volgende kenmerken:

- Er is sprake van het metabool syndroom als tenminste drie van de vijf risicofactoren voor hart- en vaatziekten aanwezig zijn.
- Die vijf risicofactoren zijn abdominale obesitas, hoge bloeddruk, een laag HDL-cholesterolgehalte en een verhoogd glucose- en/of triglyceridengehalte in het bloed.
- Het metabool syndroom verhoogt het risico op diabetes type 2 en hart- en vaatziekten.
- Bij een derde van de mannen en een kwart van de vrouwen (30-70 jaar) in Nederland is sprake van het metabool syndroom.⁶⁷

Onderzoek laat zien dat mensen met een BMI hoog in het normale spectrum of met licht overgewicht (BMI>25), wat in Nederland in 2018 ruim 35% van de volwassen bevolking betrof,⁶⁸ een hogere prevalentie laten zien van het metabool syndroom.⁶⁹ Nog niet gepubliceerde berichten uit o.a. Nederland,⁷⁰ China en Engeland laten horen dat 75-80 % van de COVID-19-patiënten die opgenomen worden op de Intensive Care, kampen met zwaarlijvigheid.⁷¹ Dit wordt door IC-artsen onder andere toegeschreven aan de zwaarte van de borstkas en de ademproblemen die dit kan veroorzaken.

Insuline-resistentie is sterk gerelateerd aan de consumptie van producten met veel toegevoegde suikers en geraffineerde koolhydraten, welke rijkelijk vertegenwoordigd zijn in het Westerse dieet. Deze producten geven een snelle stijging van het glucosegehalte in het bloed. Hoe snel 50 gram koolhydraten uit een voedingsmiddel als glucose in het bloed wordt opgenomen wordt weergegeven in de glycemische index (GI). Glucose heeft een GI van 100 en wordt zeer snel door het lichaam opgenomen. Een GI boven de 70 (zoals o.a. volkorenbrood) wordt aangemerkt als hoog.⁷² Hoge bloedsuikerwaardes werden eerder al genoemd als een oorzaak voor verminderde immuniteit. Het is dus van belang de bloedsuikerspiegel laag te houden door de consumptie van producten met een hoge glycemische index te beperken en het lichaam weer insulinegevoelig te maken.

Een koolhydraatarm dieet heeft een beter effect op de suikerspiegel en medicatiegebruik van diabetes type-2-patiënten dan een dieet met middelmatige hoeveelheden koolhydraten.⁷³ Dit bewijst dat consumptie van een koolhydraatarm-dieet insulineresistentie, welke aan de basis staat van de onregelde suikerwaardes van diabetes type 2 patiënten, vermindert. De mate van koolhydraatreductie door diabetes type-2-patiënten is van groot belang; Die patiënten die het sterkst de koolhydraatconsumptie verminderden (minder dan 26 % van de dagelijkse energie) hadden de grootste verbeteringen van hun gemiddelde bloedsuikerwaardes.⁷⁴ 25 % koolhydraat consumptie kan worden omschreven als gemiddeld laag in koolhydraten (MCD). Sommige studies kijken naar het effect van diëten laag (15%, LCD) en zeer laag (5%, VKLCD) in koolhydraten.

Niet alleen wat men eet heeft invloed op insuline-resistentie, ook hoe vaak men eet is van belang. Het om gezondheidsredenen periodiek onthouden van eten, zogenaamd therapeutisch intermitterend vasten, is een krachtige wijze om insuline-resistentie te lijf te gaan. Onderzoek laat zien dat het bij patiënten met diabetes type-2 een alternatief is voor het toedienen van insuline, aangezien bloedsuikergehaltes gecontroleerd blijven. Tevens leidde het therapeutisch intermitterend vasten tot aanzienlijk gewichtsverlies, afname van de buikomtrek en de bloedwaarde HBA1C, welke het gemiddelde suikergehalte in het bloed van de laatste 3 maanden weergeeft.⁷⁵ Wanneer het lichaam geen of weinig voeding binnenkrijgt gaat het lichaam ketonen aanmaken, een alternatieve energiebron voor onder andere het brein, hart en skeletspieren. Het keton beta-hydroxy-buturaat blijkt een remmende werking te hebben op de NLRP-3-receptor, welke een belangrijke rol speelt in chronische ontstekingsreacties en immuniteit.⁷⁶ Gedurende een pandemie verdient het overigens geen aanbeveling meerdere dagen te vasten aangezien de periode waarin gevast wordt onze immuniteit is onderdrukt.⁷⁷ Een alternatief voor de productie van ketonen, zonder de immuun-suppressie van vasten, is een extreem koolhydraat-arm ketogeen dieet. Muizen die gedurende 7 dagen een ketogeen dieet krijgen bleken beschermd tegen het dodelijke influenzavirus door een toegenomen aantal gespecialiseerde immuun-cellen in de longen. Dit effect trad alleen op bij de muizen die al langere tijd gewend waren (metabool aangepast) aan het vetrijke dieet.⁷⁸ Een dergelijke studie bij mensen is nog niet verricht.

Ook een verkeerde balans in de consumptie van meervoudig onverzadigde vetten heeft invloed op chronische laaggradige ontsteking. Een gevolg van de toename van industrialisatie van de voeding en de vervanging van verzadigd vet door o.a. meervoudig onverzadigde omega 6-vetzuren is een veranderde ratio tussen omega 3 en 6-vetzuren. Beide zijn essentiële meervoudig onverzadigde vetzuren. Is de ratio tussen omega 6 en 3-vetzuren hoog dan leidt dit tot een verhoogde neiging tot ontstekingen. Recent onderzoek liet zien dat een hoge inname van omega 3 vetzuren alleen niet voldoende is voor verlaging van de ontstekingswaardes CRP en PLR, welke een voorspellende waarde hebben voor hart- en vaatlijden. De ratio tussen omega 6 en 3-vetzuren moet voor een ontstekingsremmend effect onder de 4:1 zijn.⁷⁹

De buik en laaggradige ontstekingen: Er bestaat een duidelijke relatie tussen obesitas en chronische laaggradige ontstekingen.⁸⁰ Vetweefsel is de primaire sensor voor de beschikbaarheid van voedingsstoffen voor het gehele organisme. Vetcellen communiceren de metabole staat van het organisme met het immuunsysteem middels bepaalde hormonen (adipokines), welke cytokines zijn die door vetcellen worden geproduceerd. In een slanke conditie, zorgt een goede balans in deze adipokines ervoor dat het immuunsysteem reactief is, maar niet overactief. In geval van obesitas, verschuift de balans van adipokines dusdanig dat het resulteert in een hyperactief systeem, welke geassocieerd is met allerlei metabole aandoeningen.⁷⁷

Vetcellen hebben naast de opslag van energie een belangrijke rol in immuniteit. Onderzoek laat zien dat met name buik-vet, welke bij het metabole syndroom één van de kenmerken is, hierbij een sleutelrol speelt. Onderzoek naar de concentratie ontstekingsstimulerende stoffen (IL-6) in de poortader (de ader die het bloed van de buikholte afvoert naar de lever) in vergelijking met concentratie in een ader in de arm, toonde een 6 maal hogere concentratie aan, welke aantoont dat deze cytokines in de buikholte worden aangemaakt.⁸¹ Een verhoogde concentratie stress-gerelateerde ontsteking-verhogende cytokines blijkt sterk gerelateerd aan centraal overgewicht.⁸²

Er is echter nog een andere relatie tussen de buik en laaggradige ontstekingen. In het maag-darmkanaal bevindt zich maar liefst 70 % van ons immuunsysteem, omdat dit het grootste oppervlak is waar de buitenwereld in contact komt met ons lichaam. In ons darmkanaal bevinden zich in een

gezonde situatie verschillende stammen bacteriën (darmflora) welke in interactie met de juiste voeding, peristaltiek stimuleren, de bloed-darm-barrière intact houden, virussen en slechte bacteriën doden en bepaalde vitamines en korte keten vetzuren produceren. Voeding die de darmflora het beste doet functioneren noemt men prebiotica.⁸³ De meest bekende prebiotica zijn voedingsvezels die de groei van bepaalde bacteriën in de dikke darm stimuleren. Ze zitten o.a. in groente, fruit, brood, graanproducten en peulvruchten.⁸⁴ Consumptie van graanproducten als prebioticum staat echter ter discussie aangezien de gluten en lectines van graan schade kunnen brengen aan de darmwand en deze doorlaatbaar kunnen maken (leaky gut syndrome).⁸⁵ Graanproducten hebben ook een hoge glycemische index en kunnen zodoende bijdragen aan insuline-resistentie en via deze weg chronische ontstekingen stimuleren. De toegenomen doorlaatbaarheid van de darm doet gifstoffen (endotoxines) in de bloedbaan belanden die bijdragen aan chronische laaggradige ontstekingen. Gewichtsverlies, probiotica- en prebiotica-strategieën blijken de hoeveelheid circulerende gifstoffen, laaggradige ontstekingen en insuline-resistentie te verminderen.⁸⁶

Slaap en immuniteit: Verminderde slaap lijkt een nadelige invloed te hebben op immuniteit. Wanneer gezonde studenten met en zonder slaapproblemen een griepvaccinatie ondergaan bleek 4 weken na de vaccinatie de hoeveelheid antilichamen in de groep met slaapproblemen significant lager te zijn dan de goed slapende groep.⁸⁷ Wanneer eenjarige tweelingen, waarvan er één niet goed slaapt worden vergeleken, blijkt dat degene die slecht slaapt een verminderde expressie heeft van genen gerelateerd aan het immuunsysteem.⁸⁸ In een onderzoek waar 153 mensen werden besmet met het rhinovirus bleek dat de mensen die minder dan 7 uur per nacht slapen, 3 maal zo vaak symptomen kregen dan de groep die meer dan 8 uur sliep.⁸⁹ Het natuurlijke waak-slaapritme wordt gestuurd door het hormoon melatonine, welke hoofdzakelijk door de hypofyse wordt aangemaakt. Blauw licht, een onderdeel van het spectrum van zonlicht remt de productie van melatonine. Wanneer zonlicht afneemt, neemt de productie van melatonine toe en ontstaat slaperigheid. Melatonine blijkt een ondersteunende rol te spelen in de afweer tegen virussen en bacteriën.⁹⁰ In verschillende studies wordt melatonine zowel een immuniteit-remmende als -stimulerende functie toegeschreven. Het lijkt erop dat melatonine zodoende een soort buffer is, die immuniteit stimuleert onder gewone omstandigheden dan wel in een situatie van verminderde immuniteit en een ontstekingsremmende rol speelt wanneer er een heftige immunerespons bestaat, zoals bijvoorbeeld in het geval van een acute ontsteking.⁹¹ Wanneer door mensen met een slaapprobleem 3 mg melatonine wordt ingenomen treedt een duidelijke betere REM-slaap op.⁹² Men doet er verstandig aan een goed dag-nachtritme aan te houden welke in lijn is met de hoeveelheid zonlicht. Het verminderen van de hoeveelheid beeldschermwerk in de uren voor het slapen gaan is hierbij van belang, aangezien het blauwe licht van beeldschermen de productie van melatonine remt.⁹³ De melatonineproductie neemt af met het ouder worden,⁹⁴ wat bijdraagt in de toegenomen gevoeligheid voor infecties.

Sport, beweging en immuniteit: Wanneer iemand een leven lang fysiek actief is reduceert dit de kans op verschillende chronische aandoeningen zoals kanker, hart- en vaatziekten en andere ontsteking-gerelateerde aandoeningen.⁹⁵ Gezonde en actieve ouderen hebben minder last van bovenste luchtweginfecties naarmate ze meer middelmatig tot intensief sporten.⁹⁶ Met name duurspanning blijkt een sterk effect te hebben op het immuunsysteem van gezonde ouderen.⁹⁷ Regelmatig sporten vertraagt het verouderen van het immuunsysteem, maar er is nog weinig wetenschappelijk bewijs voor het effect van sporten op de immuniteit van ouderen die een overwegend zittend bestaan hebben geleid.⁹⁸ Hoe intensief wordt gesport kan ook invloed hebben op de ontvankelijkheid voor luchtweginfecties. Hoe intensiever een atleet zich inspant hoe vaker hoge luchtweg infecties lijken op te treden.⁹⁹ Er bestaan echter ook onderzoeken die het tegenovergestelde aantonen.¹⁰⁰

Essentiele voedingsmiddelen en supplementen: Het internet staat bol van de adviezen, over voedingsstoffen die uw immuunsysteem kunnen boosten. Dit artikel geeft alleen aanbevelingen van voedingstrategieën en onthoudt zich van beschrijving van het effect van individuele voedingsmiddelen. Vitamine C lijkt de functie van witte bloedcellen te verbeteren.¹⁰¹ Onderzoek naar het effect van vitamine C op de overlevingskansen van patiënten met bloedvergiftiging liet een 16,5% lagere sterftekans zien voor de groep die vitamine C via het infuus toegediend kreeg.¹⁰² Vitamine D speelt ook een rol in immuniteit. Een review van 25 eerdere studies naar het effect van vitamine D op immuniteit, liet een matig beschermend effect zien tegen bovenste luchtweg infecties, maar een sterk effect wanneer mensen een tekort aan vitamine D hadden.¹⁰³ Veel mensen vertonen een tekort aan vitamine D in hun bloed.¹⁰⁴ Vitamine D wordt in Nederland vaak geslikt (aanbeveling maximaal 100 microgram) en zelden met een te hoge dosering.¹⁰⁵ Natuurlijk kan het lichaam onder blootstelling aan zonlicht zelf ook vitamine D aanmaken, dus regelmatig een groot gedeelte van de huid blootstellen aan zonlicht kan bijdragen aan vitamine-D concentraties in het bloed. Kijk hierbij natuurlijk wel uit voor verbranden aangezien blootstelling aan zonlicht de kans op huidkanker doet toenemen.¹⁰⁶ Het mineraal Zink heeft invloed op de activiteit van witte bloedcellen op een infectie. Een meta-analyse van 7 onderzoeken concludeerde dat suppletie met Zink de lengte van een verkoudheid reduceerde met 33%.¹⁰⁷ Ook van een supplement met geelwortel is bekend dat het de immuniteit stimuleert,¹⁰⁸ net als een knoflooksupplement.¹⁰⁹

Conclusies over het nieuwe Corona-virus, haar slachtoffers en uw immuniteit: SARS-CoV-2 is een nieuw coronavirus waarvoor nog geen collectieve immuniteit bestaat. Voor de meeste mensen die met SARS-CoV-2 geïnfecteerd raken verloopt de ziekte COVID-19 met milde symptomen. Bij 20% van de infecties kunnen verregaande en dodelijke complicaties optreden in met name de longen maar ook andere orgaansystemen. COVID-19 laat de intensive care afdelingen van ziekenhuizen wereldwijd volstromen. De pandemie is nog in volle gang en zal naar grote waarschijnlijkheid wereldwijd nog vele duizenden slachtoffers eisen. Het identificeren van antistoffen tegen SARS-CoV-2 en de ontwikkeling van een vaccin zou de pandemie een gunstiger verloop kunnen geven. Tot die tijd zal het contact met de kwetsbaren onder ons moeten worden vermeden en zal groepsimmuniteit moeten worden opgebouwd, door het ziek en weer beter worden van overwegend jonge en gezonde mensen. COVID-19 treft voornamelijk oudere mensen omdat het immuunsysteem met het ouder worden aan effectiviteit inboet. Ook mensen met onderliggende aandoeningen zoals o.a. hart- en vaatziekten, diabetes, COPD, chronische lever- en nieraandoeningen, kanker en Alzheimer lopen een groter risico. Publicaties over de aandoeningen welke een hoger sterftcijfer veroorzaakten bij COVID-19-patiënten in Italië gaven gek genoeg geen melding van obesitas als risicofactor. Het is aannemelijk dat de hoge incidentie van obesitas onder Italiaanse ouderen in vergelijking tot dezelfde groep in China verantwoordelijk is voor de hogere sterftekans onder Italiaanse ouderen.¹¹⁰

Er is nog weinig bekend over het virus en dus ook over hoe de immunerespons ertegen kan worden geoptimaliseerd. Het immuunsysteem is een ongelooflijk complex systeem en verbetering van een bepaalde component van het systeem kan een ander gedeelte weer verstoren. Het boosten van een bepaald gedeelte van het immuunsysteem hoeft niet meteen te betekenen dat het invloed heeft op bijvoorbeeld de afweer tegen virussen. Ook het feit dat iets helpt bij een ander virus, zoals bijvoorbeeld het griepvirus, betekent nog niet meteen dat het ook zo werkt bij SARS-CoV-2. De vele bovengenoemde onderzoeken aangaande immuniteit moeten daarom dus niet als een bewijs van werkzaamheid tegen COVID-19 worden gezien. Interpreteert u ze liever als aanbevelingen voor een optimale gezondheid en hiermee immuniteit.

De aandoeningen (waartoe ook obesitas zal moeten worden gerekend) die de kans op ernstige complicaties verhogen, hebben als gemeenschappelijk mechanisme een laaggradige

ontstekingsreactie. Het is dan ook een logische gevolgtrekking dat alle factoren die deze chronische ontsteking induceren en onderhouden zo veel mogelijk moeten worden aangepakt. Reden temeer is het feit dat deze chronische laaggradige ontsteking gerelateerd lijkt te zijn aan een verstoorde immuunrespons. Chronische laaggradige ontsteking kan worden veroorzaakt door verkeerde voedingskeuzes, hoge mate van stress, een verstoorde slaap en te weinig bewegen. Door kritisch in de spiegel te kijken en te bepalen bij welke van deze 4 pijlers van leefstijl winst te behalen is, kan individueel de mate van chronische ontsteking en verstoorde immuniteit positief worden beïnvloed. Eet zoveel mogelijk onbewerkt voedsel, veel groenten en fruit en bij voorkeur niet teveel en niet te vaak. Beperk de hoeveelheden suikers en probeer te streven naar een gezond BMI. Bepaalde supplementen kunnen uw immuniteit ondersteunen. Streef naar voldoende slaap en beperk beeldschermtijd de laatste uren voor het slapen gaan. Koester sociale contacten, investeer in stressreductie op een manier die bij u past, uit uw emoties maar probeer positief te blijven denken. Blijf in beweging middels bijvoorbeeld wandelen, tuinieren of sporten. Of het een positief effect heeft op uw immuunreactie op een eventuele SARS-CoV-2-besmetting is niet met zekerheid te zeggen maar het verbetert sowieso uw algehele gezondheid en vitaliteit.

Het jaar 2020 zal de geschiedenisboeken ingaan als het jaar van de Coronacrisis. Laten we hopen dat het ook het jaar wordt waarop de wereld zich realiseert dat de ware pandemie, de wereldwijde epidemie van gebrekkige gezondheid is. Veel te veel mensen zijn te zwaar en hebben één of meer ontsteking-gerelateerde aandoeningen die ze kwetsbaar maken voor een ernstig verloop van COVID-19 en eventuele toekomstige nieuwe virussen. In Nederland werd in december van vorig jaar een lijvig document “wetenschappelijk bewijs leefstijlgeneeskunde” gepresenteerd aan het ministerie van VWS, de raad van Volksgezondheid en Samenleving en vele andere organisaties.¹¹¹ Doelstelling van dit document was meer aandacht te ontwikkelen voor het effect van leefstijl op diverse veel voorkomende chronische aandoeningen. Het bewustzijn bij een groeiende groep medici ontluikt. Laat deze pandemie beleidmakers overtuigen dat dweilen met de kraan open zinloos is. Laat wereldleiders investeren in een gezonde leefstijl welke ook nog eens in gezonde relatie plaatsvindt met de aarde. Laten we de kraan dichtdraaien. Gebruiken we de Coronacrisis als onze wake-up call? Laten we het hopen!

¹ https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en

² <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

³ https://nl.wikipedia.org/wiki/Humaan_coronavirus_NL63

⁴ Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

⁵ Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):221-236. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

⁶ Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C. *et al.* Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature. *BMC Infect Dis* **14**, 480 (2014). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-480>

⁷ Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214–217. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.05

⁸ Chowell G, Castillo-Chavez C, Fenimore PW, Kribs-Zaleta CM, Arriola L, Hyman JM. Model parameters and outbreak control for SARS. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(7):1258–1263. doi:10.3201/eid1007.030647

- ⁹ Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *Lancet*. 2013;382(9893):694–699. doi:10.1016/S0140-6736(13)61492-0
- ¹⁰ Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Ancel Meyers L. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- ¹¹ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- ¹² Abduk Mannan Baig, Arreba Khaleeq e.a. Evidence of the COVID-19 Virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms; *ACS Chemical Neuroscience*, <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
- ¹³ https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing#cite_note-globenewswire1977226-93
- ¹⁴ Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019–Novel coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate: a word of caution. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20203. doi:10.4414/smw.2020.20203 [PubMedGoogle Scholar](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)
- ¹⁵ Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.468
- ¹⁶ <https://www.deitaliaanseschool.nl/post/vergrijzing-ital%C3%AB-in-cijfers>
- ¹⁷ Burns EA. Effects of aging on immune function. *J Nutr Health Aging*. 2004;8(1):9–18. Form
- ¹⁸ https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
- ¹⁹ Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Cardiol* 2019;4:363-9.
- ²⁰ Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- ²¹ <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/01/08/42/feature-coronavirus-disease-2019-covid-19-provides-potent-reminder-of-the-risk-of-infectious-agents>
- ²² Tanaka Y. ; Immunosuppressive mechanisms in diabetes mellitus. *Nihon Rinsho*. 2008 Dec;66(12):2233-7. Japanese. PMID: 19069085. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19069085/>
- ²³ <https://www.rivm.nl/griep-griepvaccinatie/griepvaccinatie/voor-wie-is-griepvaccinatie>
- ²⁴ <https://www.umcg.nl/NL/UMCG/Agenda/Promoties/Paginas/Griepvaccinatieverstandigbijstelsysteemischeauto-immuunziekten.aspx>
- ²⁵ https://nl.wikipedia.org/wiki/Angiotensine-converterend_enzym_2
- ²⁶ Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon, M.D. : Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19: The New England Journal of Medicine: March 30, 2020; <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs2005760>
- ²⁷ <https://www.hartstichting.nl/nieuws/is-coronavirus-reden-tot-zorg-voor-hartpatienten>
- ²⁸ <https://www.cdc.gov/flu/about/burden-averted/2017-2018.htm>
- ²⁹ <https://www.rivm.nl/publicaties/annual-report-surveillance-of-influenza-and-other-respiratory-infections-winter>
- ³⁰ Mohammad S, Korn K, Schellhaas B, Neurath MF, Goertz RS. Clinical Characteristics of Influenza in Season 2017/2018 in a German Emergency Department: A Retrospective Analysis. *Microbial Insights*. 2019;12:1178636119890302. Published 2019 Dec 6. doi:10.1177/1178636119890302
- ³¹ <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/71950ned/table?ts=1580214279188>
- ³² Willett WC, Koplan JP, Nugent R, et al. Prevention of Chronic Disease by Means of Diet and Lifestyle Changes. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2006. Chapter 44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11795/> Co-published by Oxford University Press, New York.
- ³³ Furman, D., Campisi, J., Verdin, E. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 25, 1822–1832 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- ³⁴ Bennett, J. M., Reeves, G., Billman, G. E. & Sturmberg, J. P. Inflammation—nature’s way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing “the epidemic” of chronic diseases. *Front. Med.* 5, 316 (2018).
- ³⁵ Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun*. (2002) 16:622–53. doi: 10.1016/S0889-1591(02)00021-1
- ³⁶ Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. In: Steinman RM, editor. *Human Immunology: Patient-Based Research. Annals of the New York Academy of Sciences*. 1062. New York, NY: New York Acad Sciences (2005). p. 209–19.
- ³⁷ Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol*. (2006) 6:318–28. doi: 10.1038/nri1810
- ³⁸ Sapolsky R, Krey L, McEwen B. Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. *Proc Natl Acad Sci USA*. (1984) 81:6174. doi: 10.1073/pnas.81.19.6174

- ³⁹³⁹ Taylor SE, Gonzaga GC, Klein LC, Hu P, Greendale GA, Seeman TE. Relation of oxytocin to psychological stress responses and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activity in older women. *Psychosom Med.* (2006) 68:238–45. doi: 10.1097/01.psy.0000203242.95990.74
- ⁴⁰ Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci.* (1998) 94:557–72.
- ⁴¹ Webster JC, Cidlowski JA. Downregulation of the glucocorticoid receptor. a mechanism for physiological adaptation to hormones. *Ann N Y Acad Sci.* (1994) 746:216–20.
- ⁴² Miller G, Cohen S, Ritchey A. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health Psychol.* (2002) 21:531–41. doi: 10.1037/0278-6133.21.6.531
- ⁴³ Glaser R, Robles TF, Sheridan J, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(10):1009–1014. doi:10.1001/archpsyc.60.10.1009
- ⁴⁴ Glaser R, Kiecolt-Glaser JK (2005) Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 5:243–251
- ⁴⁵ Cohen S, Tyrrell DA, Smith AP (1991) Psychological stress and susceptibility to the common cold. *N Engl J Med* 325:606–612
- ⁴⁶ Pedersen AF, Zachariae R, Bovbjerg DH (2009) Psychological stress and antibody response to influenza vaccination: a meta-analysis. *Brain Behav Immun* 23:427–433
- ⁴⁷ Dhabhar FS (2014) Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res* 58:193–210
- ⁴⁸ https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_rate_variability
- ⁴⁹ Thayer JF. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleavel Clin J Med.* (2009) 76(Suppl 2):S23–6. doi: 10.3949/ccjm.76.s2.05
- ⁵⁰ Uchino BN e.a. Social support and health: A review of physiological processes potentially underlying links to disease outcomes, *Journal of behavioural medicine* 29, no. 4 (August 2006): 377–87
- ⁵¹ Dockray S e.a. Positive affect and psychological processes, *Neuroscience and behavioural reviews* 35, no. 1 (September 2010):69–75
- ⁵² Porges S. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol.* (2001) 42:123–46. doi: 10.1016/S0167-8760(01)00162-3
- ⁵³ Grewen K, Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, Norepinephrine and blood pressure before and after warm partner contact, *psychosomatic medicine* 67, no. 4 (July/August 2005):531–38
- ⁵⁴ Friedmann E , Pet ownership, social support and one year survival after acute myocardial infarction in the cardiac arrhythmia suppression trial, *American Journal of Cardiology* 76, no. 17 (December 15,1995):1213–17
- ⁵⁵ Esch T, Stefano GB. The neurobiological link between compassion and love. *Med Sci Monit.* 2011;17(3):RA65–RA75. doi:10.12659/msm.881441
- ⁵⁶ Goldin , Philippe R, Kateri Mc Rae, Wiveka Ramel, Gross J ; The neural basis of emotion regulation: Reappraisal and suppression of negative emotion; *Biological Psychiatry*, 2008, dl.63, pag. 577–586
- ⁵⁷ Dhillon SS ; The art of a stress-free life; Publishamerica, 2006
- ⁵⁸ Gouin JP, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Glaser R. The influence of anger expression on wound healing. *Brain Behav Immun.* 2008;22:699–708.
- ⁵⁹ Pace TW, Negi LT, Adame DD, et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):87–98. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.011
- ⁶⁰ Witek-Janusek L, Albuquerque K, Chroniak KR, Chroniak C, Durazo-Arvizu R, Mathews HL. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav Immun.* 2008;22(6):969–981. doi:10.1016/j.bbi.2008.01.012
- ⁶¹ Kochupillai, V., Kumar, P., Singh, D., Aggarwal, D., Bhardwaj, N., Bhutani, M. and Das, S.N. (2005), Effect of Rhythmic Breathing (Sudarshan Kriya and Pranayam) on Immune Functions and Tobacco Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1056: 242–252. doi
- ⁶² Shivappa N, Stack SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-delivered, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutr.* 2014;17(8):1689–96. <https://doi.org/10.1017/S1368980013002115>
- ⁶³ Silva CA, Santos IDS, Shivappa N, Hébert JR, Crivellenti LC, Sartorelli DS. The role of food processing in the inflammatory potential of diet during pregnancy. *Rev Saude Publica.* 2019;53:113. Published 2019 Dec 20. doi:10.11606/S1518-8787.2019053001154
- ⁶⁴ Monteiro CA, Cannon G, Maubarak JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN decade of nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr.* 2018;21(1):5–17. <https://doi.org/10.1017/S1368980017000234>
- ⁶⁵ Paula Neto HA, Ausina P, Gomez LS, Leandro JGB, Zancan P, Sola-Penna M. Effects of Food Additives on Immune Cells As Contributors to Body Weight Gain and Immune-Mediated Metabolic Dysregulation. *Front Immunol.* 2017;8:1478. Published 2017 Nov 6. doi:10.3389/fimmu.2017.01478
- ⁶⁶ Crofts, Catherine Anne Price et al. Hyperinsulinemia: A unifying theory of chronic disease?. *Diabetes*, [S.l.], v. 1, n. 4, p. 34–43, oct. 2015. ISSN 2369-05

-
- ⁶⁷ <https://www.kenniscentrumsuiker.nl/thema-s/metabool-syndroom>
- ⁶⁸ <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/81628ned/table?ts=1572443720159>
- ⁶⁹ St-Onge MP, Janssen I en Heymsfield SB; Metabolic syndrome in normal weight Americans; *Diabetes care*, 2004;27(9)
- ⁷⁰ <https://www.nu.nl/coronavirus/6040891/80-procent-van-coronapatienten-op-ic-kampt-ook-met-overgewicht.html>
- ⁷¹ <https://www.foodnavigator.com/Article/2020/03/24/Coronavirus-and-obesity-industry-urged-to-act-post-crisis>
- ⁷² https://en.wikipedia.org/wiki/Glycemic_index
- ⁷³ Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7:304
- ⁷⁴ Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252
- ⁷⁵ Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J ; Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin; *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-221854
- ⁷⁶ Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*. 2015;21(3):263–269. doi:10.1038/nm.3804
- ⁷⁷ Felix M, Wensveen, Sonja Valentić, Marko Šestan, Tamara Turk Wensveen, Bojan Polić ; Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition ; *Seminars in Immunology*, Volume 27, Issue 5, September 2015
- ⁷⁸ Emily L. Goldberg e.a.; Ketogenic diet activates protective $\gamma\delta$ T cell responses against influenza virus infection: *Science Immunology* 15 Nov 2019: Vol. 4, Issue 41, eaav2026 DOI: 10.1126/sciimmunol.aav2026
- ⁷⁹ Sut A et al; High omega-3 fatty acids and low omega-6/omega-3 ratio but not polyphenols in diet decrease inflammatory markers in men with chronic coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention, *Kardiol Pol.* 2019 Dec 2. doi: 10.33963/KP.15078
- ⁸⁰ Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. doi:10.5114/aoms.2016.5892
- ⁸¹ Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci*. 2017;13(4):851–863. doi:10.5114/aoms.2016.58928
- ⁸² Brydon, L., Wright, C., O'Donnell, K. et al. Stress-induced cytokine responses and central adiposity in young women. *Int J Obes* **32**, 443–450 (2008). <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803767>
- ⁸³ Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. doi:10.1038/nrgastro.2017.7
- ⁸⁴ <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/prebiotica.aspx>
- ⁸⁵ de Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients*. 2013;5(3):771–787. Published 2013 Mar 12. doi:10.3390/nu5030771
- ⁸⁶ Weight loss and probiotic and prebiotic therapeutic strategies can reduce endotoxemia, inflammation, and insulin resistance in metabolic syndrome.
- ⁸⁷ Taylor DJ, Kelly K, Kohut ML, Song KS. Is Insomnia a Risk Factor for Decreased Influenza Vaccine Response?. *Behav Sleep Med*. 2017;15(4):270–287. doi:10.1080/15402002.2015.1126596
- ⁸⁸ NF Watson, MD, MS, D Buchwald, MD, JJ Delrow, PhD, WA Altemeier, MD, MV Vitiello, PhD, AI Pack, MBChB, PhD, M Bamshad, MD, C Noonan, MS, SA Gharib, MD, Transcriptional Signatures of Sleep Duration Discordance in Monozygotic Twins, *Sleep*, Volume 40, Issue 1, 1 January 2017, zsw019, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw019>
- ⁸⁹ Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):62–67. doi:10.1001/archinternmed.2008.505
- ⁹⁰ 165. Srinivasan V., Mohamed M., Kato H. Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: A review. *Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov*. 2012;6:30–39.
- ⁹¹ Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Alvarez-Sánchez N, Rodríguez-Rodríguez A, Guerrero JM. Melatonin: buffering the immune system. *Int J Mol Sci*. 2013;14(4):8638–8683. Published 2013 Apr 22. doi:10.3390/ijms14048638
- ⁹² Dieter Kunz, Richard Mahlberg, Cordula Müller, Amely Tilmann, Frederik Bes, Melatonin in Patients with Reduced REM Sleep Duration: Two Randomized Controlled Trials, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 89, Issue 1, 1 January 2004, Pages 128–134.
- ⁹³ Figueiro MG, Wood B, Plitnick B, Rea MS. The impact of light from computer monitors on melatonin levels in college students. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32(2):158–163
- ⁹⁴ Sack, R.L., Lewy, A.J., Erb, D.L., Vollmer, W.M. and Singer, C.M. (1986), Human Melatonin Production Decreases With Age. *Journal of Pineal Research*, 3: 379-388. doi

-
- ⁹⁵Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* (2017) 32(5):541–56. doi:10.1097/HCO.000000000000043
- ⁹⁶Kostka T, Berthouze SE, Lacour J, Bonnefoy M. The symptomatology of upper respiratory tract infections and exercise in elderly people. *Med Sci Sports Exerc* (2000) 32(1):46–51. doi:10.1097/00005768-200001000-00008
- ⁹⁷Haaland DA, Sabljic TF, Baribeau DA, Mukovozov IM, Hart LE. Is regular exercise a friend or foe of the aging immune system? A systematic review. *Clin J Sport Med*. 2008;18(6):539–548. doi:10.1097/JSM.0b013e3181865eec
- ⁹⁸Simpson RJ, Guy K. Coupling aging immunity with a sedentary lifestyle: has the damage already been done?--a mini-review. *Gerontology*. 2010;56(5):449–458. doi:10.1159/000270905
- ⁹⁹Nieman DC. Exercise, infection, and immunity. *Int J Sports Med*. 1994;15 Suppl 3:S131–S141. doi:10.1055/s-2007-1021128
- ¹⁰⁰Martensson S, Nordebo K, Malm C. High training volumes are associated with a low number of self-reported sick days in elite endurance athletes. *J Sports Sci Med* (2014) 13(4):929–33
- ¹⁰¹Liugan M, Carr AC. Vitamin C and Neutrophil Function: Findings from Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2019;11(9):2102. Published 2019 Sep 4. doi:10.3390/nu1109210
- ¹⁰²Spoelstra-de Man, A.M.E., Oudemans-van Straaten, H.M. & Berger, M.M. Adjuvant vitamin C for sepsis: mono or triple?. *Crit Care* **23**, 425 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2717-x>
- ¹⁰³Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. doi:10.1136/bmj.i6583
- ¹⁰⁴Parva NR, Tadepalli S, Singh P, et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011–2012). *Cureus*. 2018;10(6):e2741. Published 2018 Jun 5. doi:10.7759/cureus.274
- ¹⁰⁵<https://www.rivm.nl/nieuws/maximaal-aanbevolen-hoeveelheid-vitamine-d-nauwelijks-overschreden>
- ¹⁰⁶Wolpowitz D, Gilchrist BA. The vitamin D questions: how much do you need and how should you get it?. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):301–317. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1057
- ¹⁰⁷Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017;8(5):2054270417694291. Published 2017 May 2. doi:10.1177/2054270417694291
- ¹⁰⁸Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):89–101. doi:10.1080/10408398.2017.1358139
- ¹⁰⁹Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD006206. Published 2014 Nov 11. doi:10.1002/14651858.CD006206.pub4
- ¹¹⁰Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality [published online ahead of print, 2020 Apr 1]. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;10.1002/oby.22818. doi:10.1002/oby.22818
- ¹¹¹<https://www.tno.nl/nl/over-tno/nieuws/2019/11/leefstijl-geneeskunde-verdient-prominente-plek-in-geneeskundig-onderzoek-en-beleid/>