

Lifestyle, dieet, mentale instelling als factoren in COVID-19 immuniteit, preventie, behandeling en nasleep

door Elisabeth Enichen e.a.
vertaald uit het Engels¹

Trefwoorden: lichaamsbeweging, ontsteking, microbiom, mindfulness, voeding, postacute gevolgen van SARS-CoV-2, PASC, herstel, ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2
COVID-19: verbanden tussen ziekte en meerdere leefstijlfactoren

Samenvatting

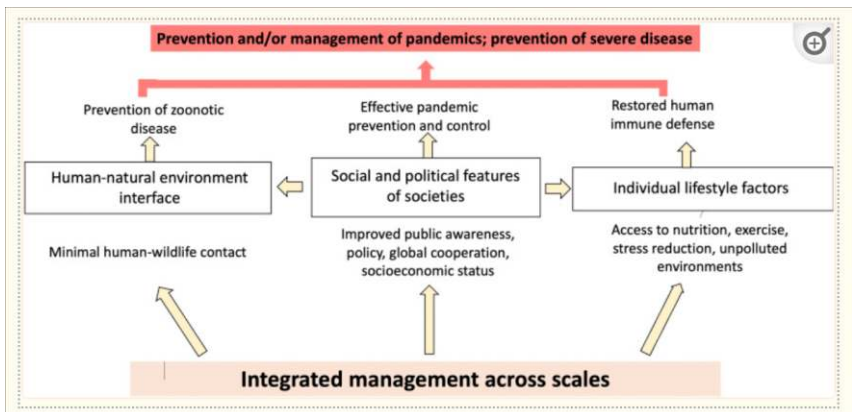
Het SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), en de ziekte die het veroorzaakt (COVID-19), hebben een diepgaande impact gehad op de wereldwijde menselijke samenleving en dreigen een dergelijke impact te blijven hebben met nieuwe opkomende varianten. Vanwege de wijdverbreide effecten van SARS-CoV-2 is het absoluut noodzakelijk te begrijpen hoe keuzes in levensstijl de ernst van de ziekte beïnvloeden. Dit overzicht geeft een samenvatting van het bewijs voor de betrokkenheid van chronische, niet-oplossende ontsteking, verstoring van het darmmicrobiom (dysbiose met verlies van nuttige micro-organismen) en ver-



1 Elizabeth Enichen, BA, corresponderend auteur Caitlyn Harvey, BA, en Barbara Demmig-Adams, PhD; COVID-19 Spotlights Connections between Disease and Multiple Lifestyle Factors; *pgAm J Lifestyle Med.* > 2022 Sep 5 : 15598276221123005.
doi: ,0,0,0,255U10.1177/15598276221123005> <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/15598276221123005>

Lifestyle, dieet, mentale instelling als factoren in COVID-19 immuniteit, preventie, behandeling en nasleep	
Kritisch Commentaar	3
Inleiding	4
Deel 1: Het probleem	5
Sectie 2: Weerstand van vlermuizen tegen SARS-CoV-2 is gekoppeld aan een lage neiging tot ontsteking en een unieke IFN-respons.	15
Sectie 3: Ernstige COVID-19 hangt ook samen met endogene biologische factoren	15
Biologisch geslacht, IFN en ACE2	17
Sectie 4: Ernstige COVID-19 houdt verband met externe factoren die de menselijke immuunafweer aantasten	18
Sectie 5: Door modernisering veroorzaakte ongelijkheid in toegang tot een gezondheidsbevorderende levensstijl	23
Deel 2: Oplossingen op basis van mechanistisch inzicht	24
Sectie 6: Levensstijl als aanvullende behandeling: Voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing	25
Sectie 7: Bacterietherapie als aanvullende behandeling	30
Sectie 8: Grootschalige interventies moeten individuele behandeling ondersteunen	31
Referenties	35

minderde virale afweer, die alle geassocieerd worden met een on-evenwichtige levensstijl, bij ernstige ziekteverschijnselen en postacute gevolgen van SARS-CoV-2 (PASC/Long Covid/Post-Covid). De fysiologische neiging van de mens tot ongecontroleerde ontsteking en ernstige COVID-19 wordt gebruikt om positieve levensstijlfactoren te identificeren die in synergie kunnen werken voor het herstel van het evenwicht in de immuunrespons en het darmmicrobioom, en daardoor mensen kunnen beschermen tegen ernstige COVID-19 en PASC. Voorgesteld wordt dat artsen zouden moeten



Kritisch Commentaar

Bij alle nadruk op vaccinatie is in de Corona-crisis de weerstand tegen de infectie nauwelijks aan bod gekomen. Door een gezonde levensstijl, dieet en goede geestelijke balans kan men die weerstand en dus de kans op het oplopen van de ziekte, maar ook de ernst van de aandoening en de mogelijke gevolgen zoals PASC (Post-Covid) verminderen. De overheid en de gezondheidsinstanties hebben in belangrijke mate verzuimd dit onder de aandacht te brengen en middels gerichte voorlichting en campagnes te stimuleren.

In dit bewerkte artikel van Elizabeth Enichen zijn een aantal belangrijke observaties op dit gebied samengebracht en gerelateerd aan wetenschappelijke publicaties en onderzoeken, waaruit hierna is geput om dit preventie-perspectief uit te werken. In dit zeer uitgebreide overzicht over preventie bij Covid-19 gaat de auteur heel tactisch niet in op controverses zoals labfout versus vleermuis-oorzaak en volgt ze ook verder het min of meer officiële narratief. Gevolgen van vaccinatie blijven zo ook buiten beeld. Begrijpelijk, maar ook jammer.

In haar aanpak van de psychologische interventies is er een zekere "alternatieve" kleuring, terwijl verwijzing naar psychologische immuniteit (C. Schubert) en onderzoek naar placebo-effecten die toch vrij harde onderbouwing tonen, dit meer gewicht zou hebben gegeven. De mentale PASC gevolgen zoals toenemende dementie en stress-aandoeningen zoals PTSS blijven daardoor onderbelicht.

Vanwege de impact (meer dan 6 miljoen doden) en wijdverbreide effecten van SARS-CoV-2 is het absoluut noodzakelijk te begrijpen hoe keuzes in levensstijl de bevattelijkheid en ernst van de ziekte beïnvloeden. Haar uitgebreide overzicht laat zien en bewijst aan de hand van wetenschappelijke onderzoeken hoe een onevenwichtige levensstijl en daarmee samenhangende chronische, niet-oplossende ontstekingen, verstoring van het darmmicrobioom (dysbiose met verlies van nuttige micro-organismen) en verminderde virale afweer, geassocieerd worden met ernstige ziekteverschijnselen en postacute gevolgen van SARS-CoV-2 (PASC/Long Covid/Post-Covid).

Er zijn positieve levensstijlfactoren te identificeren die in synergie kunnen werken voor het herstel van het evenwicht in de immuunrespons en het darmmicrobioom, en daardoor mensen kunnen beschermen tegen ernstige COVID-19 en PASC. De suggestie is dan ook dat artsen zouden moeten overwegen leefstijlfactoren aan te bevelen, zoals stressmanagement, evenwichtige voeding en lichaamsbeweging als preventieve maatregelen.

LS

overwegen leefstijlfactoren aan te bevelen, zoals stressmanagement, evenwichtige voeding en lichaamsbeweging, als preventieve maatregelen tegen ernstige virale aandoeningen en PASC.

“Dit artikel belicht dus het potentieel van leefstijlpraktijken voor opname in klinische benaderingen voor het voorkomen van ernstige ziekte-uitingen van COVID-19 en PASC.”

Inleiding

SARS-CoV-2 is een coronavirus dat voor het eerst werd geïdentificeerd in 2019 en dat leidde tot coronavirusziekte 2019 (COVID-19) en de bijbehorende COVID-19-pandemie. Hoewel er discussie blijft bestaan over de evolutionaire geschiedenis van het coronavirus dat COVID-19 veroorzaakt, deelt SARS-CoV-2 opmerkelijke gelijkenissen met coronavirussen die in vleermuizen in Azië worden aangetroffen, en is het mogelijk ontstaan door de (zoönotische) overdracht van dieren op mensen.

De ontwikkeling van het vermogen om zijn spike-eiwit te laten splijten door menselijke proteasen (furin en transmembraan serine protease TMPRSS2) gaf een sterk verhoogde affiniteit voor binding aan een receptor op het menselijke celoppervlak (angiotensine-converterend enzym 2, ACE2, receptor) die het virus in de cel brengt, en zo SARS-CoV-2 in staat stelde menselijke cellen binnen te dringen.

Eenmaal in de cel maakt het virus gebruik van de replicatiemachines van de gastheer voor replicatie, assemblage en afgifte van nieuwe deeltjes (zie⁶). Zoals echter is aangetoond voor andere virussen, zijn de ernstigste ziekteverschijnselen van SARS-CoV-2 terug te voeren op wat Doitsh en Greene aanduiden als “een vorm van cellulaire zelfmoord in plaats van virologische moord” (voor het geval van infectie met het humane immunodeficiëntievirus, HIV)⁷, gebaseerd op een ongecontroleerde immuunrespons die leidt tot massale schade via zelfaanval (zie hieronder).²

2 Een recent artikel gaf een samenvatting van wat systeembrede, niet-oplossende ontstekingen en daarmee samenhangende dysbioom-dysbioom (verlies van gunstige microben) bij mensen met HIV veroorzaken, en onderzocht aanvullende leefstijlmanagement met de nadruk op lichaamsbeweging.8doi: 10.1177/15598276221078222

Dit artikel geeft een samenvatting van mechanistisch (oorzakelijk) bewijsmateriaal dat chronische, niet-oplossende ontsteking en dysbioomdysbioom in de darm identificeert als specifieke risicofactoren voor SARS-CoV-2-infectie, ernstige COVID-19 en postacute gevolgen van SARS-CoV-2 (PASC). Zelfs PASC-symptomen zoals cardiovasculaire gevolgen⁹ en trombo-embolische voorvallen¹⁰ zijn waarschijnlijk eerder een gevolg van een verstoord immuunsysteem dan van directe virale pathogenese. Er wordt gewezen op de resistentie van vleermuizen tegen het coronavirus, die ten minste gedeeltelijk verband houdt met de geringe neiging van vleermuizen tot ontsteking.

Voorgesteld wordt dat de menselijke neiging tot systemische ontsteking kan en moet worden beheerst met een levensstijl die het evenwicht van het immuunsysteem en de samenstelling van het darmmicrobioom herstelt (eubiose), en daardoor het risico van infectie, ernstige ziekte en PASC kan verminderen. Dit overzicht belicht dus het potentieel van leefstijlpraktijken voor opname in klinische benaderingen ter voorkoming van ernstige ziekteverschijnselen van COVID-19 en PASC. Ten slotte worden grootschaliger systemische interventies geïdentificeerd die nodig zijn om (i) patiënten van alle achtergronden toegang te geven tot deze leefstijlinterventies en (ii) toekomstige pandemieën van zoönotische oorsprong te voorkomen en/of te beheersen.

Deel 1: Het probleem

sectie 1; Ernstige COVID-19 is gekoppeld aan een verminderde menselijke immuunafweer

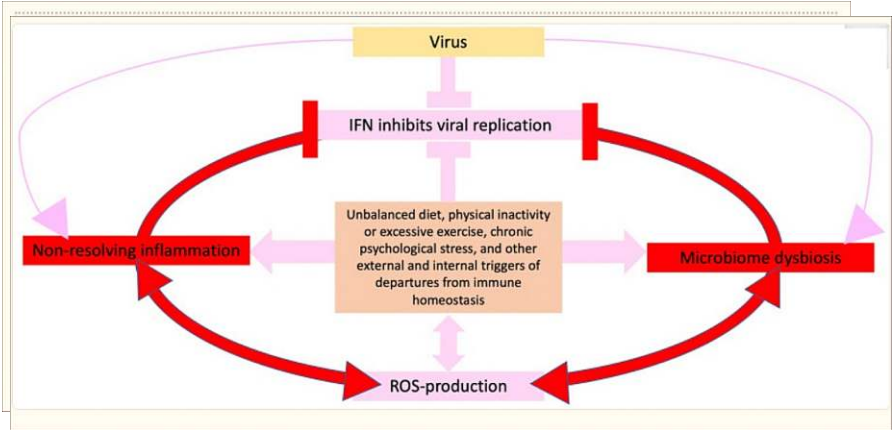
Niet-opgeloste ontsteking

Een catastrofale reactie van het immuunsysteem kan door SARS-CoV-2 bij mensen worden uitgelokt, met aanzienlijke orgaan schade en ernstige ziekte.^{11,12} Wij vatten hieronder het beschikbare bewijs samen dat reeds bestaande laaggradige ontsteking en dysbioom van het darmmicrobioom verder worden verergerd door SARS-CoV-2, wat leidt tot ongecontroleerde, systemische ontsteking tijdens COVID-19 met slechte ziekte-uitkomsten bij vatbare personen.¹³⁻¹⁶

Een disfunctioneel immuunsysteem leidt tot het syndroom samengevat in figuur 1, met (i) verminderde immuunafweer, bijvoorbeeld een slechte viruscontrole door het interferon (IFN) systeem (dat de virale replicatie remt) en (ii) gelijktijdige ongecontroleerde zelfaanval (ongecontroleerde systemische ontsteking geassocieerd met niet-oplossende ontsteking). In een dergelijke disfunctionele toestand raakt de ontstekingsreactie bij infectie met ziekteverwekkers in een stroomversnelling, met feed-forward cycli van productie van boodschappers (bv. cytokinehormonen en reactieve zuurstofspecies, ROS) die excessieve geprogrammeerde celdood en orgaanfalen veroorzaken.¹⁷⁻²² Een toestand van chronische, niet-oplossende ontsteking is ook nauw verbonden met chronische aandoeningen, zoals obesitas²³ en hypertensie,²⁴ en is een oorzakelijke factor bij ziekten, zoals hart- en vaatziekten,²⁵ diabetes,²⁶ en andere reeds bestaande aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogd risico op ernstige COVID-^{19,27,28}

Voorals obesitas is nauw verbonden met de prevalentie en ernst van COVID-19.²⁹ Veel negatieve effecten van obesitas kunnen worden toegeschreven aan een overmaat aan visceraal vet^{30,31} dat metabolisch actief is en pro-inflammatoire cytokines produceert.³²⁻³⁴ Reeds bestaande niet-oplossende ontsteking geassocieerd met een overmaat aan visceraal vet heeft dezelfde hoofdkenmerken als de bijkomende acute disfunctie van het immuunsysteem uitgelokt door ernstige COVID-19 (figuur 1), waarvan de laatste kan worden gezien als een meer dramatische versie van laaggradige chronische (niet-oplossende) ontsteking. Acute infectie komt dus blijkbaar bovenop bestaande chronische ontsteking en microbiomdysbioom (figuur 1; zie ook hieronder), en SARS-CoV-2 leidt tot een buitensporige reactie met massale orgaanschade door reeds bestaande niet-oplossende ontsteking te verergeren. PASC wordt op soortgelijke wijze gekenmerkt door een langdurige ontstekingsreactie van de gastheer op het virus,⁹ en interventies die niet-oplossende ontsteking aanpakken (zie paragraaf over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheer) kunnen dus zowel de acute als de postacute gevolgen van COVID-19 verbeteren.

Figuur 1.



Schematische voorstelling van de cyclus van niet-oplossende ontsteking, productie van reactieve zuurstofspecies (ROS), microbiomdysbiose, en verminderde antivirale respons door het interferon (IFN) systeem (dat virale replicatie remt) in relatie tot menselijke levensstijlfactoren (oranje kader). Afwijkingen van de immuun-homeostase bestendigen de afgebeelde cyclus.³

Voorts worden zowel niet-oplossende ontstekingen⁴⁹ als SARS-CoV-2 infectie⁵⁰ (zie ook hieronder) in verband gebracht met

- 3 Figuur 1 benadrukt de interacties tussen ongecontroleerde systemische ontsteking, waarbij ROS en vernietiging van met het virus geïnfecteerde cellen door geprogrammeerd celdood een belangrijke rol spelen³⁵⁻³⁷ en de productie van antiviraal IFN (figuur 1), cytokine-eiwitten die cruciaal zijn voor de virale afweer bij gewervelde dieren.³⁸⁻⁴⁰ Bij de meeste zoogdieren, waaronder de mens, wordt IFN alleen geactiveerd bij infectie.⁴¹ Veel virussen hebben manieren gevonden om de productie van IFN-eiwit te remmen nadat de IFN-genexpressie is geactiveerd.^{42,43} Zo kan SARS-CoV-2 het menselijke IFN-boodschapper-RNA vernietigen en daardoor de eiwitproductie remmen.⁴⁴ Zoals weergegeven in figuur 1 kan ook een reeds bestaande chronische ontsteking de IFN-respons verzwakken. Omgekeerd verhindert remming van de IFN-productie en -signalering⁴⁵ door het virus dat IFN's de systemische ontstekingsreactie beperken^{46,47} (figuur 1; zie ook⁴⁸). Een dergelijke combinatie van een verminderde IFN-respons en een spiraalvormige systemische ontsteking (figuur 1) kan de sleutel zijn tot het ontstaan van ernstige ziekte door SARS-CoV-2 bij de mens.

dysbioom dysbiose van het darmmicrobioom (figuur 1), een verminderde darmbarrière, en als gevolg daarvan lekkage van immunostimulerende bacteriën en bacteriële producten (microbiële translocatie) in de bloedbaan. Zo is het bacteriële lipopolysaccharide (LPS) een marker van microbiële translocatie en een endotoxine die immuuncellen activeert en een systeemomvattende ontstekingsreactie in gang zet.^{51,52} Het aanpakken van de onderliggende niet-oplossende ontsteking en de daaruit voortvloeiende microbiële translocatie is dus noodzakelijk om ernstige COVID-19 te voorkomen. Gelukkig, en zoals beschreven in het deel over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing, kunnen talrijke levensstijlfactoren samen een evenwichtige immuunrespons herstellen en niet-oplossende ontstekingen voorkomen.

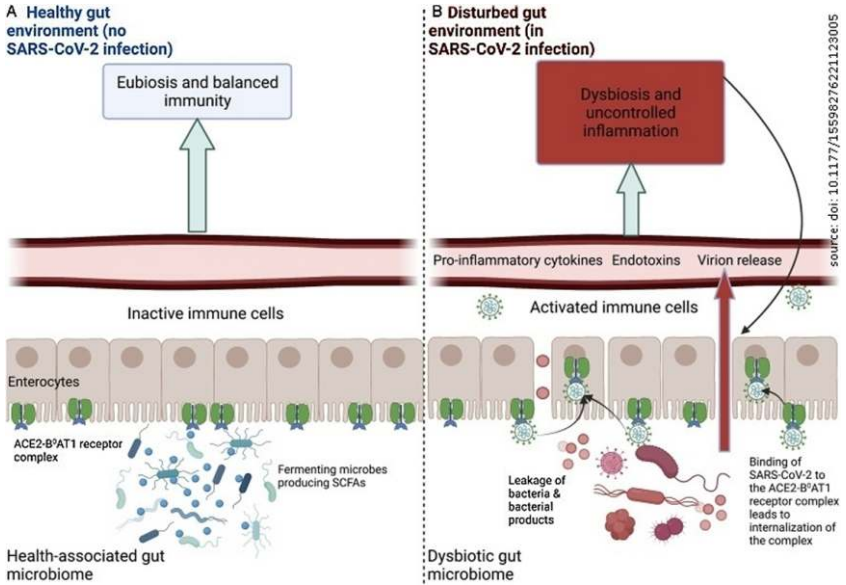
Darmmicrobioom, virale infectiviteit en ontstekingsreactie

Figuur 2 toont het darmmilieu in zowel zijn functionele toestand (eubiose) als zijn verstoorde toestand (dysbiose). Hieronder wordt het bewijs samengevat dat micro-organismen meerdere rollen spelen bij het beïnvloeden van de resultaten van een SARS-CoV-2 infectie. Reeds bestaande dysbioom-dysbioom in de darm gaat vaak gepaard met niet-oplossende ontstekingen,⁵³ wat het infectierisico beïnvloedt⁵⁴ en een reden kan zijn waarom zelfs schijnbaar gezonde personen ernstige COVID-19⁵⁵ kunnen ontwikkelen (figuur 2). Kortom, componenten van het menselijke microbiom beïnvloeden (i) de snelheid waarmee virussen de menselijke cellen binnendringen en (ii) of de menselijke immuunrespons al dan niet uitloopt op een ongecontroleerde ontsteking met massale orgaanschade.

SARS-CoV-2 infectie wordt in verband gebracht met een dysbioom van het darmmicrobioom, waaronder een verminderde bacteriële diversiteit met een verminderde overvloed aan nuttige symbionten en een verhoogde overvloed aan opportunistische pathogenen.⁵⁶

Figuur 2.

Schematische voorstelling van de menselijke darmomgeving en de verbanden met de werking van het immuunsysteem. In een gezondheidsbevorderende darmomgeving (eubiose) handhaven anaërobe fermentoren de integriteit van de darmbarrière en voorkomen zij de



translocatie van endotoxinen in de bloedstroom en de daaruit voortvloeiende constitutieve activering van immuuncellen. In een dysbiotisch darmmicrobioom daarentegen, zoals tijdens een infectie met SARS-CoV-2, wordt de integriteit van de darmbarrière verzwakt. Bovendien vermindert de binding van SARS-CoV-2 aan het ACE2-BOAT1-receptorcomplex en de daaropvolgende beweging van dit complex naar de enterocyt de beschikbaarheid van dit complex voor zijn functies in (i) de productie van antivirale afweerstoffen, (ii) darm-barrière-ondersteunende tight-junction eiwitten, en (iii) elektrolyten- en glucose-homeostase. Het netto-effect van deze veranderingen is een verstoorde darm- en immunomgeving met een zichzelf in stand houdende cyclus van microbiële translocatie en ongecontroleerde immunoinactivatie. ACE2, angiotensine-convertierend enzym 2.⁴

- 4 Het bewijs dat COVID-19 gepaard gaat met een aantasting van de darmbarrière omvat verhoogde niveaus van het bacteriële endotoxine LPS bij personen die aan COVID-19 overleden zijn in vergelijking met overlevenden⁵⁷ (figuur 2; zie ook 45). Een van de mechanismen waardoor SARS-CoV-2 de darmfunctie aantast, is het gebruik van angiotensine-converterend enzym 2 (ACE2) receptoren in de darmen (en ook in de longen) om menselijke cellen binnen te dringen.⁵⁸ Binding van SARS-CoV-2 aan ACE2-receptoren (figuur 2) leidt tot

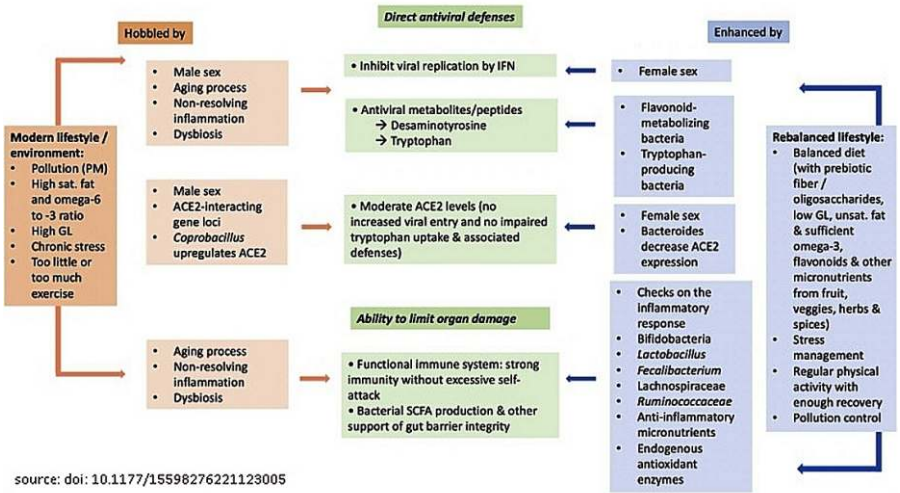
Een van de substraten die worden beïnvloed door de onbeschikbaarheid van ACE2 is het voedingsaminozuur tryptofaan, dat nodig is voor de productie van antimicrobiële peptiden.^{60,62} Verstoring van de tryptofaanhomeostase via verminderde beschikbaarheid van ACE2 kan ook rechtstreeks bijdragen tot ongecontroleerde ontsteking, zoals gezien bij patiënten die besmet zijn met SARS-CoV-2.^{62,68-70} Verminderde voedselinname tijdens ziekte kan de beschikbaarheid van tryptofaan verder verminderen (de rol van voeding wordt in detail onderzocht in het onderstaande deel 4 over ernstige COVID-19 is gekoppeld aan externe factoren die de menselijke immuunafweer aantasten). Gestoorde tryptofaanabsorptie en -metabolisme kunnen ook betrokken zijn bij PASC-symptomen, zoals spierzwakte, hoofdpijn en depressie als typische kenmerken van tryptofaanbrek.⁷¹

Bovendien kunnen componenten van het darmmicrobioom de ACE2-expressie verhogen of verlagen⁷² (figuur 2) en zo de snelheid van cellulaire binnenkomst van SARS-CoV-2 en andere ACE2-afhankelijke processen beïnvloeden. Met name worden vaak antibiotica voorgeschreven als behandeling voor COVID-19 ondanks de virale oorsprong van deze ziekte⁷³ en het relatief lage aantal bevestigde microbiële infecties tijdens COVID-19.⁷⁴ Er bestaat dus bezorgdheid dat antibiotica de gunstige darmmicrobiota kunnen elimineren en de dysbiose bij patiënten die besmet zijn met SARS-CoV-2 kunnen verergeren.^{75,76} Figuur 3 plaatst de effecten van dysbiose of eubiose

verplaatsing van dit receptor-viruscomplex in de cel,⁵⁹ en vermindert zo het vermogen van ACE2 om de cellen van de darm te voorzien van voeding en andere ondersteuning voor hun functie om de integriteit van de darmbarrière te handhaven.^{60,61} Om deze functies uit te voeren moet ACE2 in de darm een interactie aangaan met B0AT1,⁶²⁻⁶⁴ een transporteur van substraten die nodig zijn voor de productie van antivirale afweerstoffen en darm-barrière- ondersteunende ticht-junction eiwitten en voor de elektrolyt en glucose homeostase.⁶⁰ Wanneer ACE2 door SARS-CoV-2 wordt ge-highjacked voor virale toegang tot de cellen, is ACE2 niet beschikbaar voor zijn interactie met B0AT1. Aangezien ACE2 bovendien een regulator is van het renine-angiotensinesysteem,⁶⁵ kan een verminderde ACE2 in pancreas- β -isletcellen de insuline secretie verstoren en bijdragen tot de ontwikkeling van hyperglykemie en diabetische ketoacidose.^{9,66,67}

van het microbioom in de context van andere factoren die hieronder worden besproken, waaronder levensstijl en endogene factoren. De rol van leefstijlfactoren als aanvullende behandeling om

Summary of factors that either impair (hobble) or enhance antiviral defenses and immune control



source: doi: 10.1177/15598276221123005

COVID-19 geassocieerde dysbiose aan te pakken, wordt verder onderzocht in het gedeelte over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheer.

Figuur 3.

Overzicht van factoren die de antivirale afweer en de immuuncontrole belemmeren (groene arcering) of versterken. De moderne levensstijl, gekenmerkt door een onevenwichtige voeding, chronische psychologische stress, sedentarisme en blootstelling aan milieuverontreinigende stoffen, werkt samen met genetische en andere endogene factoren om de menselijke immuunrespons te doen ontsporen en niet-oplossende ontstekingen te veroorzaken (oranje arcering). Daarentegen kunnen een evenwichtige levensstijl en/of bepaalde endogene factoren (blauwe arcering) een evenwichtige immuniteit en antivirale afweer herstellen, terwijl ook orgaanschade wordt beperkt. ACE2, angiotensine-converterend enzym 2; GL, glycemische belasting (de glycemische index van een koolhydraat in de voeding, d.w.z. hoe snel het wordt omgezet in glucose,

vermenigvuldigd met de hoeveelheid die per dag wordt geconsumeerd); IFN, interferon; verzadigd; SCFA, vetzuur met korte keten; onverzadigd.

Een recent uitgebreid overzicht van veranderingen in de samenstelling van het microbioom gaf een uitputtende lijst van bacterie- en schimmelgeslachten en -soorten die beïnvloed worden door SARS-CoV-2 infectie, die kunnen worden ingedeeld in (1) verlies van micro-organismen die ofwel rechtstreeks de virale infectiviteit tegengaan of ongecontroleerde ontsteking voorkomen en (2) verhoogde niveaus van micro-organismen die ofwel de SARS-CoV-2 infectiviteit versterken of ongecontroleerde ontsteking bevorderen.⁷⁷ Figuur 3 toont geselecteerde voorbeelden van darmbacteriën die in verband worden gebracht met hoge of lage gevoeligheid voor ernstige COVID-19 en PASC.⁵

Gezien de rol van butyraat bij het handhaven van de integriteit van de darmbarrière⁸ en het onder controle houden van ontstekingen, kan een verminderde butyraatproductie tijdens COVID-19 de reeds bestaande dysbioom-dysbioom in de darm verergeren en een opwaartse spiraal op gang brengen van verdere verzwakking van de darmbarrière, microbiële translocatie en systemische ontsteking. SARS-CoV-2 veroorzaakt een dergelijke ontsteking (zie hierboven) en beschadigt het spijsverteringsstelsel.⁸⁶ Persistente ontsteking is ook waargenomen bij personen met PASC;⁸⁷ PASC kan ook gepaard

- 5 Voorbeelden van bacteriën met beschermende effecten tijdens SARS-CoV-2 infectie zijn (i) bacteriën die de ACE2 expressie in het colon verminderen,⁷⁸ zoals *Bacteroides* (prevalentie negatief gecorreleerd met fecale virale belasting),⁷⁹ (ii) bacteriën die betrokken zijn bij het tryptofaan metabolisme, zoals *Alistipes* (versterkt in feces van patiënten met lage/geen COVID- infectiviteit),⁸⁰ (iii) die de darmimmuunhomeostase handhaven (*Alistipes onderdonkii*),⁸¹ en/of (iv) die het vetzuur met korte keten (SCFA) butyraat produceren (*Faecalibacterium prausnitzii*; ⁸²Figuur 3). SCFA's zijn eindproducten van bacteriële fermentatie met anti-inflammatoire functies (dempen van de pro-inflammatoire werking van NF-kB en andere effecten).^{83,84} Butyraat houdt ook de integriteit van de darmbarrière in stand;⁸⁵ dalingen in de butyraat-producenten Ruminococcaceae en Lachnospiraceae werden in verband gebracht met ernstige COVID-19.⁷⁹

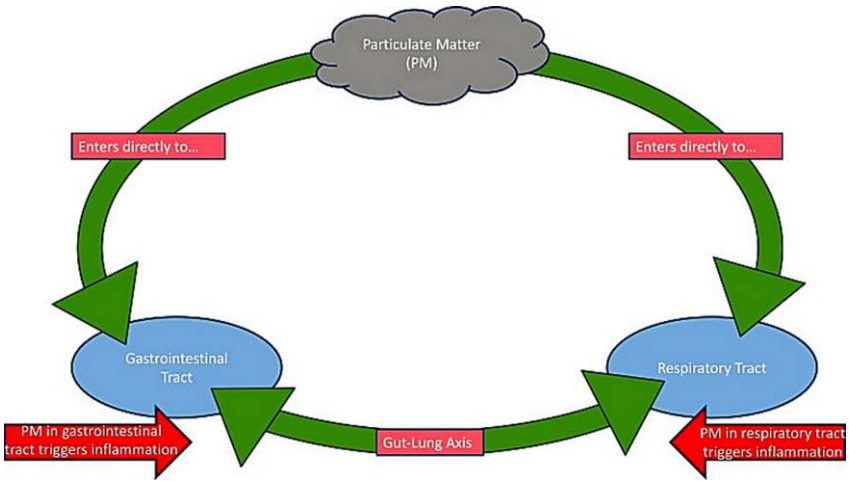
gaan met persisterende darmmicrobiosedysbiose⁸⁸ en er werden verhoogde markers van darmpermeabiliteit gezien bij kinderen met een multisysteem inflammatoire stoornis die zich kan ontwikkelen na acute COVID-19.⁸⁹ In een uitgebreid overzicht van onderliggende factoren van PASC⁸⁷ werd eveneens gewezen op niet-oplossende ontsteking en microbiosedysbiose, alsook op bijkomende kenmerken (waaronder verminderde IFN-productie).

Dysbiose van het microbioom bij COVID-19 strekt zich uit tot het orale microbioom.⁹⁰ Patiënten met PASC "hadden significant hogere abundanties van microbiota die ontstekingen induceren, zoals leden van de genera *Prevotella* en *Veillonella*, die, nota bene, soorten zijn die LPS produceren."⁹⁰ Ook is opgemerkt dat de samenstelling van het microbioom van patiënten met PASC "vergelijkbaar was met die van patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom."⁹⁰

Op basis van deze bevindingen stellen wij voor dat dieetondersteuning, en mogelijk bacteriotherapie, gericht op het herstel van butyraatproducerende en andere beschermende bacteriën, eubiose kan bevorderen en virale infectiviteit en catastrofale ontstekingen tijdens en na een SARS-CoV-2 infectie kan tegengaan⁷⁷ (zie het hoofdstuk over voeding, lichaamsbeweging en stressmanagement).

Met name worden cytokinen tijdens COVID-19 voornamelijk vrijgemaakt door immuuncellen in de longen,⁹¹ hoewel dit nog moet worden bevestigd voor de omicronvariant die minder longschade lijkt te veroorzaken.⁹² In de volgende paragraaf over de darm-longas wordt ingegaan op het verband tussen de toestand van het darm- en het longmicrobiom.⁹³

Darm-Long-as Zoals afgebeeld in figuur 4, is de darm-long-as een bi-directionele route voor de passage van darmproducten, waaronder zowel gunstige als ongunstige microbiële metabolieten, via de bloedbaan naar de longen, en van longproducten naar de darm.⁹⁴ Zo worden immuunfactoren en cellen van de darm naar de longen getransporteerd voor een rol in de bescherming tegen luchtweginfecties.^{95,96} Darmmicrobiële producten zoals SCFA's kunnen de antivirale reacties in de luchtwegen verbeteren,^{97,98} waaronder de IFN-respons⁹⁹ (zie figuur 1). Een ander product, desaminotyrosine, geproduceerd door darmbacteriële fermentatie van flavonoiden uit de voeding,^{100,101} verplaatst zich ook van de darm naar de longen,



verhoogt de IFN-signalering, beschermt tegen influenza-infectie,¹⁰² en kan ook enige bescherming bieden tegen ernstige COVID-19.¹⁰³ Dit is één mechanisme voor de antivirale en ontstekingsremmende effecten van flavonoiden uit groenten, kruiden en specerijen.¹⁰⁴

Figuur 4.

Schematische voorstelling van de darm-long-as. Het maagdarmkanaal en de luchtwegen zijn met elkaar verbonden, zodat een niet-oplossende ontsteking in het ene gebied de immuniteit en de microbiële status in het andere gebied negatief kan beïnvloeden. Bovendien kunnen deeltjes en andere verontreinigende stoffen rechtstreeks in beide luchtwegen terechtkomen, waardoor systemische ontstekingen worden veroorzaakt.

Het darmmicrobioom geeft dus duidelijk vorm aan de longimmunrespons,^{99,105} en dysbioom van het darmmicrobioom verhoogt het risico van ademhalingsziekten.⁹⁵ Leefstijlinterventies die de eubiose herstellen, kunnen daardoor een beschermende rol spelen tegen luchtweginfecties zoals SARS-CoV-2. Omgekeerd kan longontsteking de darmmicrobiota¹⁰⁶ negatief beïnvloeden en de virale afweer verder verzwakken. Bovendien kunnen milieuverontreinigende stoffen, zoals zwevende deeltjes (PM), rechtstreeks in

zowel de darmen als de longen terechtkomen (figuur 4), systemische ontstekingen veroorzaken in de hele darm-long-as en het long- en darmmicrobioom verstoren¹⁰⁷.

Sectie 2: Weerstand van vleermuizen tegen SARS-CoV-2 is gekoppeld aan een lage neiging tot ontsteking en een unieke IFN-respons.

Deze sectie geeft een kort overzicht van het beschikbare bewijs dat en waarom vleermuizen resistent zijn tegen vele virussen en dienen als vehikel voor virale overdracht naar mensen. Als we begrijpen hoe vleermuizen virale infectie en ontsteking onder controle houden, kunnen we misschien aanwijzingen geven voor het beheer van niet-oplossende ontstekingen bij mensen door een combinatie van farmacologische en levensstijlgeneskunde. Vleermuizen zijn virale reservoirs, die weinig of geen nadelige effecten ondervinden van virussen die bij mensen ernstige ziekte veroorzaken.^{39,108,109} Vleermuizen vertonen unieke immunoreacties die hun rol als voorouderlijke gastheer voor coronavirussen helpen verklaren. Verminderde inflammatoire pathways, gekoppeld aan een bijzonder effectieve IFN-gebaseerde directe inhibitie van virale replicatie,^{110,111} stellen vleermuizen in staat om virale infecties onder controle te houden en tegelijkertijd overmatige zelfaanval en resulterende orgaanschade te vermijden.

Sectie 3: Ernstige COVID-19 hangt ook samen met endogene biologische factoren **Veroudering en verzwakte afweer**

Het verouderingsproces wordt georkestreerd door een genetisch geprogrammeerde verschuiving naar een pro-oxidatieve, pro-inflammatoire toestand die in toenemende mate de geprogrammeerde celdood bevordert.¹¹⁸⁻¹²¹ Naarmate mensen ouder worden, openen de mitochondriën hun "gifkast"¹²² en verhogen ze de ROS-productie, wat leidt tot chronische systemische ontsteking en leeftijdsgebonden ziekten. Veroudering kan dus worden gezien als een toestand van inflammaging,¹²³ dat wil zeggen, steeds minder en minder oplossende ontstekingen. Ouderen doen er dus langer over om de activatie van het immuunsysteem op te lossen¹²⁴ en de afgifte van cytokinen is hoger op oudere leeftijd.¹²⁵ Deze zienswijze strookt ook

met rapporten dat genloci die verband houden met niet-oplossende ontsteking^{126,127} een genetisch risico vormen voor ernstige COVID-19. Tegelijkertijd vertonen oudere cellen een verzwakte virale afweer met afname van de IFN-respons¹²⁸⁻¹³⁰ (figuren 1-3).

De verstoorde immuunomgeving die kenmerkend is voor veroudering is ook gekoppeld aan een dysbiotisch darmmicrobioom; oudere mensen vertonen een verlies aan SCFA-producerende Bifidobacteriën, Lactobacillus, en andere die essentieel zijn voor het behoud van de integriteit van de darmpariëtis en het voorkomen van niet-oplossende ontstekingen.^{131,132} Verder kan veroudering van invloed zijn op de ACE2-niveaus, waarbij vooral verouderende mannen een verhoogde ACE2 in hart en longen vertonen.¹³³ Aangezien ACE2 cruciaal is voor de cellulaire intrede van SARS-CoV-2, vormt een verhoogde ACE2 - in combinatie met een ontstekingsomgeving, een dysbioom dysbioom en een verminderde virale afweer - een verdere verklaring voor het feit dat oudere personen een verhoogd risico lopen op ernstige COVID-19¹³⁴ (figuren 1 en 4 en³³).

Zwaarlijvigheid, buitensporig visceraal vet en niet-oplossende ontsteking

De accumulatie van buitensporig visceraal vet wordt in verband gebracht met een verzwakte afweer tegen virussen zoals SARS-CoV-2 en met ongecontroleerde systemische ontsteking.^{135,136} Beide kenmerken, d.w.z. verzwakte afweer en systemische zelfaanval, dragen waarschijnlijk bij tot de correlatie tussen zwaarlijvigheid en ernstige COVID-19. De spiraalvormige afweer tegen virussen zoals SARS-CoV-2 wordt in verband gebracht met een verzwakte afweer. In het bijzonder is de spiraalvormige immuunrespons op SARS-CoV-2 blijkbaar gesuperponeerd op een chronische pro-inflammatoire toestand geassocieerd met een overmaat aan metabool actief visceraal vet.¹³⁷⁻¹³⁹ Een overmaat aan pro-inflammatoir visceraal vet kan ook een drijvende kracht zijn achter de associatie tussen PASC en zwaarlijvigheid.¹⁴⁰

Omgekeerd biedt het verband tussen overmatig visceraal vet en niet-oplossende ontstekingen mogelijkheden om met obesitas samenhangende ziekterisico's te verminderen door middel van leefstijlinterventie. Er is op gewezen dat gewicht slechts één van de vele factoren¹⁴¹ is die het COVID-19 ziekterisico beïnvloeden. Op grond

van de hierboven genoemde overwegingen lijkt het mogelijk dat er al vóór een groot gewichtsverlies voordelen te behalen zijn door een dieet vol antioxidanten en omega-3-vetten en een daaruit voortvloeiende vermindering van ongecontroleerde ontstekingen. Evenzo zou gelijktijdige stressbeheersing naar verwachting de cyclus van immuundisfunctie, dysbioom van het microbiom en oxidatieve stress verminderen (figuur 1). Dit uitgebreide overzicht richt zich dus op de wisselwerking tussen voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing bij het vormgeven van de stressrespons, het immuunsysteem en het darmmicrobiom. Voor meer details over leefstijlinterventies om niet-oplossende ontstekingen te verminderen en het ziekterisico in verband met obesitas te verlagen, zie het gedeelte over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheer.

Genen, biologisch geslacht, IFN en ACE2

Een recent overzicht gaf een samenvatting van de genetische variatie in een aantal genen die betrokken zijn bij de interactie tussen SARS-CoV-2 en de mens.¹¹⁷ Zo blijken mannen onevenredig zwaar getroffen te worden door ernstige COVID-19 (figuren 1 en 3),³ waarbij de fractie van de gemelde gevallen die resulteert in de dood voor mannen meer dan tweemaal zo groot is als voor vrouwen, ondanks ongeveer gelijke infectiepercentages tussen de geslachten.^{142,143} Mannelijk geslacht is ook een risicofactor voor pulmonale PASC.¹⁴⁴ De antivirale IFN-productie was hoger bij vrouwen dan bij mannen, waarschijnlijk door verschillen in de rol van geslachtshormonen bij de regulering van IFN-genen¹⁴⁵ (figuren 1 en 3).³ De hogere oestrogenniveaus bij premenopauzale vrouwen dan bij mannen,^{146,147} en de controle van IFN-regulerende factoren door oestrogeen, bieden een mogelijkheid voor een verhoogde IFN-productie en daarmee samenhangende bescherming tegen ernstige COVID-19 bij vrouwen.¹⁴⁸ Deze bevindingen komen overeen met berichten dat functieverlies van bepaalde IFN-genen^{149,150} een genetisch risico voor ernstige COVID-19 kan vormen.

Zoals hierboven vermeld, verhoogt veroudering de ACE2-niveaus, en dit was vooral prominent bij oudere mannen¹³³ en mannen met hartfalen¹⁵¹ (figuur 3). Een verhoogd ACE2-gehalte kan bijdragen tot een grotere ernst van de ziekte bij mannen doordat SARS-CoV-2 afhankelijker is van ACE2 om de cellen binnen te dringen. De sterkste

associatie van een genlocus met COVID-19 die tot dusver is geïdentificeerd, betreft de locus 3p2^{21.31,15} een regio met genen die een interactie aangaan met de ACE2-receptor.¹⁵³

Bovendien kan de bindingsaffiniteit van SARS-CoV-2 spike-eiwit met de ACE2-receptor worden beïnvloed door recentelijk aangetoonde genetische variatie in de menselijke eiwitten die het spike-eiwit splitsen tot de vorm met een hoge affiniteit voor ACE2. Deze menselijke eiwitten, waaronder de proteasen furine en TMPRSS2, vertonen aanzienlijke genetische variatie, die een rol kan spelen bij de extreme variabiliteit van de resultaten, van geen symptomen tot extreme ziekte.¹¹⁷

Biologische geslachts- en gedragsverschillen

Verschillen in levensstijl kunnen biologische verschillen versterken. Tabaksgebruik en comazuipen dragen beide bij tot niet-oplossende ontstekingen en verminderde virale klaring,¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ en komen vaker voor bij mannen.^{157,158} Mannen wassen ook minder vaak hun handen,¹⁵⁹ dragen minder vaak een masker,¹⁶⁰ en nemen minder vaak sociaal afstand.¹⁶¹ De grotere waarschijnlijkheid dat mannen risicogedrag¹⁶² vertonen, geldt dus ook voor de COVID-19-pandemie.¹⁶³ Opmerkelijk is dat het aantal gevallen van COVID-19 ongeveer gelijk lijkt te zijn voor mannen en vrouwen; gezien de grote overdraagbaarheid van het virus kan risicogedrag niet alleen leiden tot besmetting van de risiconemer, maar ook van degenen die met de risiconemer omgaan. Voorts zijn vrouwen vaker frontlijnwerkers dan mannen, met name frontlijnwerkers in de gezondheidszorg,¹⁶⁴ hetgeen ook kan bijdragen tot de vergelijkbare besmettingspercentages van vrouwen en mannen.

Sectie 4: Ernstige COVID-19 houdt verband met externe factoren die de menselijke immuunafweer aantasten

Zoals afgebeeld in figuur 3, dragen een onevenwichtige voeding, ofwel lichamelijke inactiviteit ofwel overmatige lichaamsbeweging, chronische psychologische stress en milieuverontreinigende stoffen allemaal bij tot niet-oplossende ontstekingen met als gevolg een verminderde immuniteit tegen ziekteverwekkers en overmatige zelfaanval op lichaamssystemen. Voeding, lichaamsbeweging en

stress werken dus synergetisch met elkaar en met SARS-CoV-2 - vermoedelijk door dezelfde moleculaire spelers aan te pakken. Een voorbeeld is NF-kB en/of zijn signaalwegen (b.v. p³⁸ MAP kinase).¹⁶⁵⁻¹⁷⁵ Hoewel een onevenwichtige levensstijl met betrekking tot de bovengenoemde externe factoren vermoedelijk predisponeert voor diverse co-morbiditeiten en ernstige COVID-19 bij mensen, is de levensstijl aanpasbaar (zie paragraaf over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheer), en veranderingen op persoonlijk en beleidsniveau in de richting van een gezonde levensstijl kunnen een rol spelen bij de preventie van ernstige ziekten.

Onevenwichtige voeding

Regelmatige consumptie van bewerkte, te energierijke, micronutriëntarme voeding bevordert niet-oplossende ontstekingen¹⁷⁶ (figuur 3). Een dieet met weinig heel fruit, groenten, zaden en volle granen levert geen ontstekingsremmende micronutriënten. Bovendien leveren voedingsmiddelen met veel vrije suikers, snel verbrandend zetmeel en/of verzadigd vet niet alleen een overschot aan calorieën, maar dienen zij tegelijkertijd als genregulatoren die hunkeringen veroorzaken en overmatige vetopslag in een diepe laag rond het middel¹⁷⁶⁻¹⁸¹ (visceraal vet) bevorderen. Doordat viscerale vetcellen metabolisch actief zijn en voortdurend ontstekingsopwekkende hormonen produceren, bevorderen ze, als ze in overvloed aanwezig zijn, niet-oplossende ontstekingen.

Voedingsmiddelen met een hoge verhouding van ontstekingsbevorderende omega-6-vetten tot ontstekingsoplossende omega-3-vetten worden ook in verband gebracht met niet-oplossende ontstekingen.¹⁸¹⁻¹⁸⁷

De moderne voeding biedt een buitensporig hoge verhouding van omega-6- tot omega-3-oliën, grotendeels in de vorm van in massa geproduceerde plantaardige oliën.^{184,185,188} Bovendien hebben verwerkte voedingsmiddelen een tekort aan prebiotische voedingscomponenten, zoals vezels en oligosacchariden, die nodig zijn als voedsel voor gemeenschappen van fermenterende darmmicroben waarvan de afvalproducten dienen als menselijke genregulatoren, zoals butyraat,^{189,190} met ontstekingsoplossende effecten. Figuur 5 laat zien hoe vrije suikers (zoals de tafelsuiker sacharose) en snel verbrandende zetmelen vroegtijdig worden verwijderd tijdens hun

passage door de menselijke darm, waardoor er geen voedsel overblijft voor fermenterende darmmicroben. Zonder voedingsbestanddelen die de hele weg naar de dikke darm afleggen (onoplosbare vezels, zoals cellulose, oplosbare vezels, zoals pectine en fruitpulp, resistent zetmeel, en suikers met een korte keten of oligosacchariden), zijn fermenterende microben niet in staat om SCFA's zoals butyraat

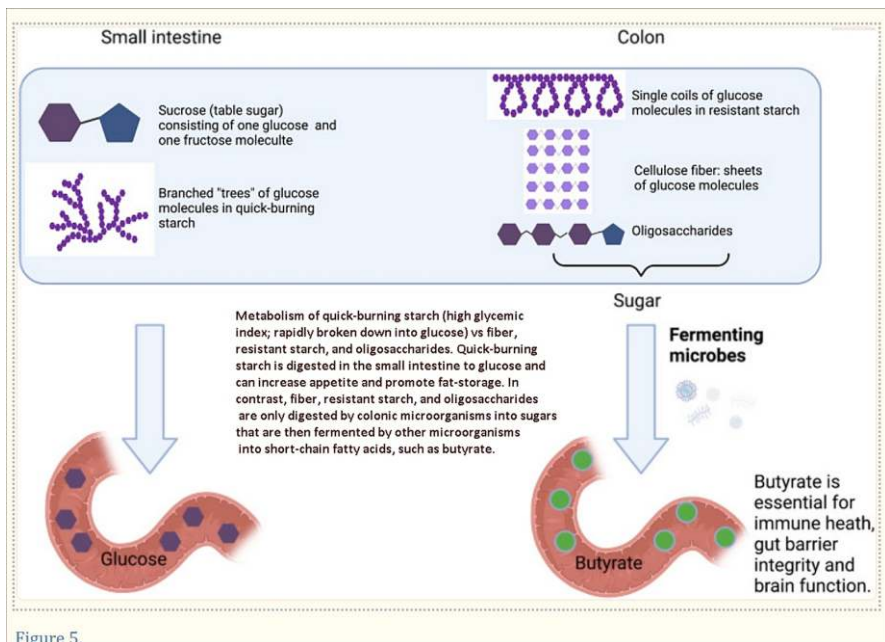


Figure 5.

te produceren, die nodig zijn om de darm-barrière-integriteit in stand te houden,^{191,192} niet-oplossende ontstekingen tegen te gaan, en andere vitale functies te ondersteunen.

Figuur 5.

Metabolisme van snelbrandend zetmeel (hoge glycemische index; snel afgebroken tot glucose) versus vezels, resistent zetmeel en oligosacchariden. Snelbrandend zetmeel wordt in de dunne darm verteerd tot glucose en kan de eetlust vergroten en vetopslag bevorderen. Vezels, resistent zetmeel en oligosacchariden daarentegen worden alleen door micro-organismen in de dikke darm verteerd tot suikers die vervolgens door andere micro-organismen worden gefermenteerd tot vetzuren met een korte keten, zoals butyraat. Chronische psychologische stress verzwakt de anders immuunon-

derdrukkende stressrespons Terwijl acute psychologische stress met tussenpozen uitbarstingen van immuunonderdrukkende stresshormonen produceert, verzwakt chronische stress uiteindelijk dit stressresponsstelsel¹⁹³ en draagt het bij tot niet-oplossende ontstekingen.^{194,195} Chronische psychologische stress verstoort ook het darmmicrobioom.^{81,196} Chronische psychologische stress in combinatie met een dieet met veel omega-6 vetzuren en weinig ontstekingsremmende antioxidanten en andere micronutriënten stimuleert niet-oplossende ontstekingen bijzonder sterk. Terwijl acute stress kan leiden tot een tijdelijke remming van eetlust/eten, kan chronische stress blijkbaar eetlust/eten stimuleren, vooral met hunkering naar een energierijke voeding rijk aan suiker en vet.¹⁹⁷ Hogere stressniveaus werden zo in verband gebracht met een onevenwichtige voeding en een hoger lichaamsgewicht,¹⁹⁸ en verhoogde niveaus van het stresshormoon cortisol werden in sommige studies positief geassocieerd met obesitas.¹⁹⁹ Daarom kan het beheersen van chronische psychologische stress ook obesitas tegengaan. Figuur 3 vat deze effecten samen in de context van andere leefstijlfactoren.

Verder is er een vicieuze cirkel beschreven waarbij (i) een onevenwichtige leefstijl het risico op ernstige COVID-19 verhoogt en, omgekeerd, (ii) de pandemie de onevenwichtigheden in de leefstijl verergerde door het verder verhogen van chronische stress, het verminderen van lichamelijke activiteit en onevenwichtigheden in de voeding.^{140,200} Mensen met obesitas rapporteerden een uitgesproken verdere vermindering van de kwaliteit van hun voeding en van hun lichamelijke activiteit, alsook een verslechtering van hun geestelijke gezondheid.²⁰⁰ Zoals hierboven vermeld, koppelt ons onderzoek de negatieve effecten van obesitas aan overmatig visceraal vet en de negatieve metabole effecten daarvan. Als zodanig is overmatig visceraal vet nauwer verbonden met negatieve gezondheidsresultaten dan traditionele markers van overgewicht zoals de body mass index^{141,201,202} (BMI). Recente discussies suggereren ook dat een focus op kenmerken zoals de BMI bijdraagt aan body shaming en gewichtsgelateerde stigmatisering, die tijdens de pandemie een door obesitas veroorzaakte onevenwichtige levensstijl verder versterkten.^{141,200} Met name gewichtsgelateerde schaamte en stigmatisering verhoogden verder de psychologische nood¹⁴¹ en depres-

sie²⁰⁰ wat slechte voedingskeuzes verergerde,²⁰³ verminderde motivatie voor lichaamsbeweging,²⁰⁴ en verhoogde psychologische stress. Bovendien kan stigmatisering ook de kwaliteit van de medische zorg verminderen doordat zorgverleners zich concentreren op de BMI in plaats van op andere gezondheidsmaatregelen en doordat mensen met obesitas medische contacten vermijden uit angst voor mogelijke schaamte.²⁰⁵ Sterker nog, gewichtsgelateerde stigmatisering is in verband gebracht met vroegere sterfte,²⁰⁶ wordt verondersteld een primair mechanisme te zijn waardoor de lichaamsomvang de gezondheid kan beïnvloeden,²⁰⁷ en kan het COVID-19 risico voor personen met overtollig visceraal vet verergeren.¹⁴¹ Deze verbanden suggereren dat psychologische interventies specifiek gericht moeten zijn op body shaming.

Vrouwen hadden meer kans dan mannen om tijdens en na de COVID-19-gerelateerde quarantaine psychologische stress te ervaren, en een daarmee samenhangend slecht voedingspatroon en verminderde lichaamsbeweging.¹⁴⁰ Psychologische interventies zoals beschreven in het deel over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing kunnen daarom belangrijke verlichting bieden, vooral voor vrouwen die de negatieve psychologische gevolgen van de pandemie ondervinden, en de voordelen kunnen onder meer bestaan uit minder visceraal vet en minder niet-oplossende ontstekingen, vooral bij vrouwen.

Lichamelijke inactiviteit en buitensporige lichaamsbeweging

Omdat antioxidanten in de voeding moeten samenwerken met antioxidantenzymen die intern worden geproduceerd tijdens lichamelijke activiteit,²⁰⁸ draagt lichamelijke inactiviteit verder bij tot niet-oplossende ontstekingen.^{8,176} In het moderne milieu consumeren mensen noch voldoende antioxidanten in de voeding, noch produceren zij intern voldoende antioxidantenzymen om het immuunsysteem effectief te laten functioneren. Met name lichamelijke inactiviteit of overmatige lichaamsbeweging (vooral lichaamsbeweging zonder voldoende tijd voor herstel) kan dysbioom van het darmmicrobioom, aantasting van de integriteit van de darmbarrière en

niet-oplossende ontstekingen veroorzaken.^{8,209} Onvoldoende of overmatige lichaamsbeweging versterkt dus de negatieve effecten van het moderne dieet en chronische psychologische stress (figuur 3).

Verontreinigende stoffen Milieutoxinen dragen verder bij tot de opwaartse spiraal van niet-oplossende ontstekingen en dysbioomdysbiose van het microbiom (figuur 1) die het risico op het ontwikkelen van ernstige COVID-19 verhoogt. Een van die verontreinigende stoffen is zwevende deeltjes in de lucht (figuur 4), die een grote verscheidenheid aan stoffen kunnen bevatten, waaronder nitraten, sulfaten en kleideeltjes,²¹⁰ die allemaal de productie van ROS stimuleren.²¹¹⁻²¹⁷ Zwevende deeltjes worden in verband gebracht met een verminderde longontwikkeling en een verminderde algehele longfunctie²¹⁸ en kunnen ook in het spijsverteringskanaal terechtkomen²¹⁹, waar ze de samenstelling van het darmmicrobiom veranderen en de butyraatproductie verminderen (figuur 2). In het algemeen zet stedelijke luchtverontreiniging ontstekings- en oxidatieve stressroutes in gang.^{220,221} Andere verontreinigende stoffen kunnen vergelijkbare schadelijke effecten hebben²²²⁻²²⁵ en dus ook het risico op ernstige COVID-19 verhogen.

Sectie 5: Door modernisering veroorzaakte ongelijkheid in toegang tot een gezondheidsbevorderende levensstijl

Verstedelijking heeft de hierboven beschreven onevenwichtige levensstijl bevorderd, dat wil zeggen een overmatige consumptie van energierijke, micronutriëntarme voeding, een zittende levensstijl, chronische psychologische stress en een verhoogde blootstelling aan milieutoxines.^{226,227} Hoewel bijna elke gemeenschap door deze factoren wordt beïnvloed, worden niet alle gemeenschappen in dezelfde mate getroffen. In gemeenschappen met lage inkomens is de kans kleiner dat zij toegang hebben tot gezond voedsel met een hoog nutriëntengehalte,^{172,228,229} of veilige ruimten voor lichaamsbeweging.^{230,231}

Etnische minderheden en/of andere personen met een lagere sociaaleconomische status worden ook onevenredig zwaar getroffen door chronische psychologische stress^{232,233} en blootstelling aan milieugif.^{234,235} Omdat gezondheidsbevorderende levensstijlen minder

toegankelijk zijn voor achtergestelde gemeenschappen, lopen individuen in deze gemeenschappen meer kans om het syndroom van niet-oplossende ontstekingen en microbioomdysbiose¹⁷² (figuren 1-3) en het daaruit voortvloeiende hogere risico op ernstige COVID-19 te ervaren. Zo loopt in de VS 35% van de volwassenen met een inkomen van minder dan 15.000 dollar het risico om ernstige COVID-19 te ontwikkelen bij besmetting met SARS-CoV-2, vergeleken met 16% van de volwassenen met een inkomen van 50.000 dollar of meer.²³⁶ Bovendien is het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van COVID-19 twee tot vijf keer hoger voor ondervertegenwoordigde groepen dan voor niet-Hispanic blanke personen.²³⁷ COVID-19 treft dus onevenredig veel mensen van kleur en mensen met lagere inkomens.

Als de ongelijkheden in de toegang tot een gezondheidsbevorderende levensstijl (met evenwichtige voeding, stressvermindering, lichaamsbeweging en schone lucht en water) worden aangepakt, kunnen behandelaars effectief leefstijlpraktijken aanbevelen als preventieve maatregelen en zo een centrale rol spelen bij het voorkomen van ernstige ziekteverschijnselen bij mensen van alle achtergronden.

Desinformatie

Een ander kenmerk van het moderne leven is de verspreiding van verkeerde informatie die mensen ervan kan weerhouden zich in te laten met wetenschappelijk onderbouwde strategieën om het risico en de ernst van COVID-19-infecties te verminderen (d.w.z. vaccinatie). Mensen met een lager opleidingsniveau zijn vatbaarder voor dergelijke verkeerde informatie^{238,239} en de vaccinatiegraad voor COVID-19 is het laagst in gemeenschappen met een laag opleidingsniveau.²⁴⁰ Het verhogen van het opleidingsniveau van de bevolking kan dus een extra middel zijn om pandemieën zoals COVID-19 te voorkomen en/of te beheersen.

Deel 2: Oplossingen en interventies op basis van mechanistisch inzicht

Een mechanistisch (oorzakelijk) inzicht in hoe een met modernisering samenhangende levensstijl ernstige virale ziekten veroorzaakt,

biedt aanwijzingen voor interventies (figuren 1-3). Aangezien evenwichtige voeding, regelmatige lichaamsbeweging en psychologische interventies alle gericht zijn op vergelijkbare moleculaire spelers en niet-oplossende ontstekingen verminderen (zie hierboven), kunnen dergelijke levensstijlfactoren het risico van ernstige SARS-CoV-2 manifestaties en PASC verminderen. Bovendien kan de synergie tussen de verschillende componenten van de levensstijl ertoe leiden dat bescheiden verbeteringen op elk gebied een krachtig positief effect hebben, met een aanzienlijke vermindering van de ontstekingssignalering en de dysbiose. Maar zelfs voor bescheiden ingrepen zal de toegang tot de huidige achtergestelde bevolkingsgroepen veranderingen op gemeenschapsniveau vereisen.

Sectie 6: Levensstijl als aanvullende behandeling: Voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing

Evenwichtige voeding, regelmatige lichaamsbeweging en psychologische interventies om chronische stress te verminderen werken in synergie om niet-oplossende ontstekingen te verminderen en een eubiotische darmmicrobiosoom samenstelling te bevorderen²⁴¹ (figuur 2), die het potentieel heeft om de ernst van COVID-19 te verminderen.⁵⁵ Artsen kunnen deze levensstijlfactoren aanbevelen als aanvullende behandelingen voor de preventie van ernstige ziekteverschijnselen van COVID-19. Gezien de verergerde ontstekingstoestand en dysbiose tijdens COVID-19 verdient het potentieel van deze zelfde leefstijlfactoren als onderdeel van de preventie en behandeling van PASC (waarvan volgens sommige schattingen meer dan de helft van de met SARS-CoV-2 besmette personen last heeft)²⁴² verdere aandacht.

Het aanpakken van deze symptomen is noodzakelijk om de last te verlichten die miljoenen mensen²⁴² en gezondheidszorgsystemen die belast zijn met de zorg voor patiënten met zowel acute als post-acute gevolgen van COVID-19 ondervinden. Leefstijlinterventies die dysbiose, aantasting van de darmbarrière en niet-oplossende ontsteking verminderen, kunnen dus dienen als waardevolle aanvullende behandelingen voor PASC. Een recente analyse op zoek naar “een evidence-based, multidisciplinaire beheersaanpak” van PASC concludeerde dat “interdisciplinair toezicht met holistisch beheer

dat voeding, fysiotherapie, psychologisch beheer, meditatie en mindfulness naast medicatie in overweging neemt, een vroege opsporing van postacute COVID-19-verschijnselen mogelijk zal maken en langdurige systemische schade zal voorkomen.”⁹

1. Evenwichtige voeding

Het kenmerk van een evenwichtige voeding is een combinatie van lage niveaus van eetlust- en vetopslagbevorderende vrije suiker, snel verbrandend zetmeel en verzadigd vet met een evenwichtige verhouding van omega-6 tot omega-3 vetzuren, evenwichtige niveaus van anti-oxidanten, en prebiotische voedingsmiddelen zoals vezels, resistent zetmeel en oligosacchariden (figuur 3). Voorbeelden van diëten met al deze elementen zijn de ontstekingsremmende traditionele mediterrane en traditionele Aziatische diëten.^{176,243} Het MIND-dieet (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay diet, waarbij DASH staat voor Dietary Approaches to Stop Hypertension) bevat bovendien een hoog percentage bessen. Bessen, vezels en andere plantaardige bestanddelen in groenten en fruit ondersteunen het long- en darmmicrobioom²⁴⁴⁻²⁴⁸ en versterken de afweer tegen virusziekten^{84,249} (figuur 3). Deze voedingsmiddelen kunnen dus dienen als aanvullende behandelingen ter ondersteuning van de eubiose van het darmmicrobioom vóór, tijdens en na COVID-19.

Naast bovengenoemd bewijs voor de voordelen van hele voedselgroepen, zijn ook de voordelen van afzonderlijke componenten gedocumenteerd. Naast de hierboven beschreven directe antivirale effecten van flavonoïde derivaten, activeren fenolen in donkergroene bladgroenten zoals boerenkool en spinazie een transcriptiefactor die ontstekingen beëindigt.²⁵¹ Voedingsmiddelen met een hoog gehalte aan omega-3 vetzuren bevorderen ook het beëindigen van ontstekingen.²⁵²

Tenslotte verminderen voedingsmiddelen met een hoog gehalte aan bepaalde carotenoiden de ontstekingsmarkers.^{243,253-255} Gezien de ongecontroleerde ontstekingstoestand die kenmerkend is voor ernstige COVID-19, zouden deze voedingsmiddelen kunnen worden gebruikt in combinatie met een farmacologische behandeling om het immuniteitsevenwicht te herstellen voor, tijdens en na een SARS-CoV-2-infectie.

Specifieke betaalbare, niet-bederfelijke voedingsmiddelen die het welzijn ondersteunen¹⁷² omvatten haring in blik, sardines en tonijn, die goede bronnen van omega-3 vetzuren zijn. Gedroogde kruiden en specerijen, uien en sjalotten bieden allemaal een krachtige antioxidant boost, en ingeblikte mais kan krachtige ontstekingsremmende carotenoiden leveren. Seizoensfruit en -groenten bevatten ook veel antioxidanten, en om verontreinigende stoffen te vermijden moet de nadruk worden gelegd op biologische opties. Niet-biologische aardbeien en spinazie staan bijvoorbeeld bovenaan de lijst van de Environmental Working Group van voedingsmiddelen die pesticiden bevatten.²⁵⁶ Ten slotte bevatten volkorenproducten en noten en zaden (bij voorkeur niet gezouten of gekarameliseerd) vezels en oligosacchariden die microben kunnen verteren, en zijn vaak betaalbare opties. Een recent overzicht met de nadruk op het mediterrane dieet biedt "een praktische richtlijn voor voedingsdeskundigen om dieetinterventies op maat te maken voor patiënten die herstellen van COVID-19-infecties."²⁵⁷

Pre en Probiotica

Terwijl de nadruk hierboven ligt op het gebruik van voeding voor immuunbeheer en preventie van ongecontroleerde ontstekingen, kunnen voedingscomponenten ook rechtstreeks ingrijpen op de infectiviteit van virussen. Een voorbeeld is prebiotisch voedsel dat de eubiose van het microbioom ondersteunt, met inbegrip van micro-organismen die de virale infectiviteit rechtstreeks belemmeren (zie hierboven). Een ander belangrijk mechanisme is een direct effect van voedingscomponenten op de virale infectiviteit. Zo is onlangs gemeld dat het carotenoïde zeaxanthine - dat goed gedocumenteerde, krachtige ontstekingsremmende effecten heeft (zie voor recente overzichten^{255,258}) - ook het menselijke furine-eiwit²⁵⁹ remt dat SARS-CoV-2 spike-eiwit splitst tot de vorm met een superieur ACE2-bindend vermogen.¹¹⁶ Het vermogen van natuurlijke producten om furine te remmen, stimuleert ook de inspanningen om nieuwe therapeutische furineremmers te ontwikkelen.⁵ Zeaxanthine²⁶⁰⁻²⁶² stimuleert met name ook de opkomst van mitochondriën in vetcellen en de daaruit voortvloeiende thermogenese (vetverbranding terwijl thermische energie wordt gegenereerd), wat obesitas rechtstreeks tegengaat. Zeaxanthine staat niet alleen in dit vermo-

gen; ook van capsaïcine (hete peper), resveratrol (rode wijn), curcumine (geelwortel), catechinen (groene thee) en menthol (munt) is gemeld dat ze thermogenese stimuleren.²⁶³

Een ander voorbeeld uit een lijst van plantaardige verbindingen met zowel ontstekingsremmende als directe antivirale eigenschappen is de flavonoïde antioxidant quercetine die momenteel wordt getest op het vermogen om het binnendringen en de replicatie van SARS-CoV-2-cellen en andere gewenste effecten te onderdrukken⁶ - naast de bekende eigenschappen van fenolen bij het temperen van ongecontroleerde ontstekingen.²⁴³

2. Regelmatige lichaamsbeweging met voldoende tijd voor herstel

Terwijl regelmatige lichaamsbeweging de ontstekingsmarkers kan verminderen en de immuniteit kan stimuleren, kan uitputtende lichaamsbeweging zonder voldoende herstel in feite niet-oplossende ontsteking bevorderen^{8,264,265} en het COVID-19 ziekterisico verergeren²⁶⁶ (figuur 3). Oxidanten (ROS) geproduceerd in werkende spieren activeren de endogene synthese van antioxidantenzymen.²⁶⁷

Lichaamsbeweging met voldoende herstel ondersteunt de darm-barrière-integriteit en de eubiose van het darmmicrobiom^{268,269} alsook de werking van het immuunsysteem²⁷⁰ (figuur 3) en kan niet alleen reeds bestaande niet-oplossende ontsteking voorkomen, maar ook de ongecontroleerde ontsteking tegengaan die met ernstige COVID-19 wordt geassocieerd.

Een doeltreffende interventie op basis van leefstijl vereist dus niet alleen een uitgebreide inzet voor lichaamsbeweging, maar regelmatige lichaamsbeweging met voldoende tijd voor herstel verdient eigenlijk de voorkeur. De trap nemen, wandelen en thuis rekoefeningen en oefeningen doen bieden allemaal aanzienlijke voordelen. In een recent overzicht is het bewijs samengevat voor het gebruik van regelmatige lichaamsbeweging, met voldoende tijd voor herstel, als aanvullende behandeling voor mensen die leven met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).⁸

Het potentieel van dergelijke lichaamsbeweging om ernstige COVID-19 te voorkomen en PASC-symptomen te beheersen, verdient aandacht. Bewegingstraining kan bijvoorbeeld effectiever zijn dan standaard geneesmiddeltherapieën²⁷¹ bij het beheersen van

met PASC geassocieerde neurologische symptomen zoals posturale orthostatische tachycardie.^{272,273} Bovendien zou het combineren van lichaamsbeweging die antioxidanten en enzymen produceert met een antioxidanrijke voeding (die zowel in olie als in water oplosbare antioxidanten bevat) bijzonder effectief moeten zijn (zie Ref. ²⁴³)-omdat het voordeel haalt uit de synergie tussen meerdere levensstijlcomponenten.

3. Psychologische interventies, yoga, meditatie

Systematische reviews en meta-analyses van beschikbare studies geven aan dat interventies met yoga,^{274,275} cognitieve gedragstherapie,²⁷⁶ op mindfulness gebaseerde meditatiebeoefening,²⁷⁷ of op mindfulness gebaseerde stressreductie²⁷⁸ elk de niet-oplossende ontstekingen kunnen verminderen. Hoewel de meeste oorspronkelijke studies melding maken van verminderde markers van niet-oplossende ontsteking als gevolg van op mindfulness gebaseerde interventies, kunnen de resultaten variëren, afhankelijk van de doelpopulatie en de omgevingsstressoren.²⁷⁹ Acupunctuur kan ook een kandidaat zijn voor de behandeling van aan chronische ontsteking gerelateerde aandoeningen.²⁸⁰ Een goedkope manier om de gezondheid te verbeteren in slechts 5 tot 10 minuten per dag is de integratie van stressbeperkende technieken, zoals diepe ademhalings-sessies, mindfulness praktijken zoals een dankbaarheidsdagboek, bewuste aandacht voor het moment, of tijd nemen voor reflectie tijdens een wandeling of hardlooptwedstrijd. Bovendien kan mindfulnessbeoefening dienen als een “goedkope voordelige methode om steun te bieden” bij angst en andere psychologische problemen als gevolg van lockdown, quarantaine en andere uitdagingen tijdens een pandemie²⁸¹ (zie ook²⁸²). Er zij op gewezen dat “online mindfulness programma’s kunnen worden gebruikt als aanvullende interventies voor klinische populaties, gezonde personen en gezondheidswerkers met psychologische problemen ten gevolge van de COVID-19 pandemie.”²⁸³

Op basis van de bovengenoemde mechanismen kan stressmanagement ook obesitas verminderen door het verminderen van stress-geassocieerd ongezond eetgedrag met overmatige consumptie van calorierijk voedsel.¹⁹⁷ Stressmanagement wordt inderdaad in verband gebracht met gewichtsverlies en grotere terughou-

dendheid in eetgedrag²⁸⁴ samen met vermindering van depressie en angst.^{285,286} Bijgevolg kunnen psychologische interventies de immuunafweer herstellen door het tegengaan van chronische psychologische stress en overmatige pro-inflammatoire accumulatie van visceraal vet. Psychologische interventies kunnen bijzonder belangrijk blijken voor het verminderen van gewichtsgelateerde stigmatisering zoals verergerd door de COVID-19 pandemie. Betere ondersteuning, bewustmaking en berichtgeving zouden het mogelijk kunnen maken “COVID-19 te gebruiken als een leermoment” om mensen zich minder overweldigd en gestigmatiseerd te laten voelen.²⁸⁷

Er zijn aanwijzingen dat traditionele programma's voor gewichtsverlies vaak resulteren in gevoelens van schaamte en schuld,²⁸⁸ die het succes van het programma belemmeren en de zelfregulering van het gedrag eerder verslechteren dan verbeteren.²⁸⁹ Het aanpakken en verbeteren van met stigmatisering samenhangend psychisch leed is genoemd als een noodzakelijke eerste stap in het bereiken van positieve veranderingen in eetgewoonten en lichaamsbeweging.²⁹⁰ Psychologische interventies die de nadruk leggen op zelfcompassie, die gevoelens van schaamte tegengaat, kunnen de met het gewicht samenhangende schaamte verminderen en gezond gedrag bevorderen.²⁹¹ Zelfcompassie kan dus een belangrijke rol spelen bij het volhouden van gewichtsverlies tijdens tegenslagen²⁹² en het beheersen van eetbuien.²⁹³ Op acceptatie gebaseerde mindfulness werd in verband gebracht met een verminderde eetlust voor zeer smakelijke, energierijke voedingsmiddelen.^{294,295} Psychologische interventies hebben niet alleen positieve effecten op eetgedrag,²⁹⁶ maar kunnen ook het stressgerelateerde vrijkomen van glucose uit energievoorraan in de bloedbaan²⁹⁷ en de daaropvolgende omzetting van glucose in opgeslagen vet tegengaan.²⁹⁸

Sectie 7: Bacterietherapie als aanvullende behandeling

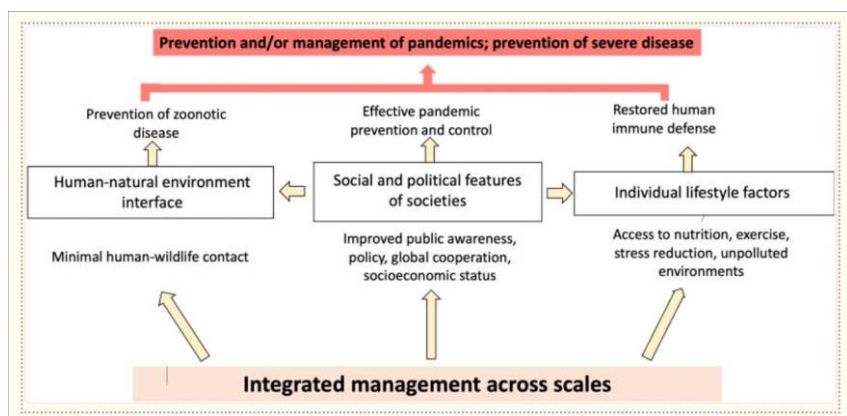
Omdat dysbioom in de darm geassocieerd is met ernstige COVID-19,²⁹⁹ en een rol kan spelen bij post-COVID-19 symptomen,⁸⁸ zou het verbeteren van dysbioom de klinische resultaten bij patiënten met COVID-19 moeten helpen verbeteren. Probiotische interventies, in de vorm van orale bacteriotherapie^{299,300} of fecale

darmmicrobiotatransplantaties³⁰¹ kunnen de eubiose tijdens COVID-19 herstellen en de klinische resultaten verbeteren (zie ook⁷⁷). Een recente studie toonde aan dat commerciële probiotische formuleringen van *Lactobacillus rhamnosus* het risico van symptomen na blootstelling aan SARS-CoV-2 verminderden.³⁰² „Lactobacteriën zijn de belangrijkste [nuttige] bacteriën in het darmmicrobioom.”⁷⁷ Ze bestrijden opportunistische ziekteverwekkers, verbeteren de voeding en ondersteunen een effectieve, maar evenwichtige immuunrespons gedurende het hele leven. Aanvullend onderzoek naar orale probiotica en fecale transplantaties als aanvullende therapie tijdens een SARS-CoV-2 infectie is nodig. Het gebruik van antibiotica daarentegen kan de dysbiose verergeren³⁰³ en kan ongepast zijn gezien de lage frequentie van bacteriële co-infecties tijdens COVID-19.³⁰⁴ Bovendien kan antibioticagebruik voorafgaand aan de infectie correleren met de ernst van COVID-19.³⁰⁵ Deze recente bevindingen onderstrepen nog eens de impact van het darmmicrobioom op de ziekte-uitkomsten.

Sectie 8: Grootschalige interventies moeten individuele behandeling ondersteunen

Toegang tot evenwichtige voeding, lichaamsbeweging en stressbeheersing voor alle leden van de samenleving Om het aantal besmettingen en de wijdverspreide overdracht, die het ontstaan van vaccinatieresistente mutanten van SARS-CoV-2 bevordert, terug te dringen zijn gecoördineerde verbeteringen van de volksgezondheid in landen en op wereldschaal nodig (figuur 6). Structurele veranderingen in het beheer van de volksgezondheid zijn nodig om deze maatregelen toegankelijk te maken voor alle leden van de samenleving en om klinici in staat te stellen dergelijke leefstijlmaatregelen daadwerkelijk in de preventieve zorg voor al hun patiënten op te nemen. Bijvoorbeeld, omdat kosten en geografische ontoegankelijkheid barrières zijn voor de aankoop van gezondheidsbevorderende levensmiddelen³⁰⁶, kan een verlaging van de kosten een positief effect hebben op de consumptie van groenten en fruit, hoewel er meer onderzoek nodig is³⁰⁷. Ook meer groene ruimte (natuurlijke omgevingen met groene vegetatie) en blauwe ruimte (waterpartijen) wordt in verband gebracht met meer lichaamsbeweging³⁰⁸ en lichamelijk en geestelijk welzijn³⁰⁹, en nieuwe, toegankelijke wan-

delpaden worden in verband gebracht met meer lichaamsbeweging^{310,311} Uitbreiding van de toegang tot veilige ruimten voor lichaamsbeweging buitenshuis kan dus een manier zijn om het niveau van lichaamsbeweging te verhogen. Systematische implementatie van stressreductieprogramma's kan ook de gezondheid verbeteren; mindfulness-interventies op school zorgden voor blijvende stressreductie en verbeteringen in de aandacht.³¹² Uitgebreide training voor de implementatie van deze programma's kan zorgen voor brede toegang tot stressreductietechnieken en de gunstige effecten ervan



op de geestelijke en lichamelijke gezondheid.

Figuur 6.

Weergave van interacties tussen verschillende onderdelen van de moderne menselijke samenleving die synergetisch kunnen werken om de ernst en de persistentie van ziekten te verminderen. Door het contact tussen mens en dier te beheren, een beleid te voeren dat het publiek beter bewust maakt van pandemieën en te zorgen voor wereldwijde surveillance en samenwerking, en de toegang tot een gezondheidsbevorderende levensstijl uit te breiden om de menselijke immuniteit te verhogen, kunnen het ontstaan van zoonoses en ernstige ziekteverschijnselen worden voorkomen.

Het beheer van de volksgezondheid vereist bovendien een systematische aanpak van de bestrijding van verkeerde informatie. Verkeerde informatie over het COVID-19-vaccin³¹³, maskers³¹⁴ en sociale distantie³¹⁵ hebben de wereldwijde reactie op SARS-CoV-2 belem-

merd en waarschijnlijk tot onnodig lijden en dood geleid. Het beheer van pandemieën zoals COVID-19 vereist daarom een doeltreffende verspreiding van wetenschappelijk onderbouwde gegevens, gekoppeld aan beschermende maatregelen om de verspreiding van valse beweringen te voorkomen. Beleidsveranderingen die vaccinatie voor andere ziekten, fluoridering van water, regulering van tabak en sanitaire voorzieningen verplicht stelden, hebben bijgedragen tot veel van de fundamentele verbeteringen van de gezondheid in de 20e eeuw³¹⁶.

Ten slotte bepalen de grotere kwesties die de volksgezondheid in het algemeen beïnvloeden ook het vermogen om nieuwe opkomende infectieziekten te beheersen. De hoge kosten van gezondheidszorg en ziekteverzekering voor individuen, in combinatie met problemen bij het navigeren door de bijbehorende bureaucratische systemen, blijven de zorg het minst toegankelijk maken voor degenen die deze vaak het meest nodig hebben. Universele gezondheidszorg, betere werkloosheidsuitkeringen en bestrijding van vervuiling door meer milieuregelgeving zullen dus waarschijnlijk bijdragen tot een bevolking/arbeidskrachten die zowel minder ziek als productiever/innovatiever is, zoals wordt aangetoond in samenlevingen die deze aanpak hanteren.³¹⁷⁻³²² Een vermindering van de armoedecijfers zou de gezondheid kunnen verbeteren door de toegang tot gezond voedsel en lichaamsbeweging uit te breiden^{163,323-325} en door chronische psychologische stress te verminderen,³²⁶ waardoor een omgeving wordt gecreëerd waarin aanbevelingen voor levensstijl effectief kunnen worden uitgevoerd.

Beheer van natuurlijke hulpbronnen en wilde dieren Voor de preventie en/of het beheer van een pandemie zijn niet alleen praktijken op het gebied van volksgezondheid en levensstijl nodig die gericht zijn op het versterken van het menselijk immuunsysteem en het tegengaan van onderliggende niet-oplossende ontstekingen (zie de hoofdstukken over voeding, lichaamsbeweging en stressbeheer en bacteriotherapie als aanvullende behandeling hierboven), maar ook gecoördineerde beleidsmaatregelen om het menselijk contact met wilde dieren, zoals vleermuizen en hun ziekteverwekkers, te be-

perken (figuur 6). Antropogene veranderingen in de natuurlijke omgeving³²⁷⁻³³¹ alsmede de handel in wildvlees,^{332,333} en de internationale handel en globalisering^{334,335} hebben de interactie tussen mens en wildleven³³⁶⁻³⁴¹ vergroot en een snelle opkomst van pandemieën vergemakkelijkt. Het voorkomen van de overdracht van (zoönotische) ziekteverwekkers van wilde dieren op mensen vereist dus een beheer van de natuurlijke hulpbronnen,³⁴² wilde dieren,³⁴³ en de handel in dieren.³⁴⁴ Zo zouden overheidsinvesteringen in infrastructuur voor de gezondheid van in het wild levende dieren zowel de producenten van dierlijke producten (door het negatieve effect van zieke dieren te verminderen) als de consumenten van deze producten (door de overdracht van ziekteverwekkers te voorkomen) ten goede komen.³⁴⁵ Voorts zouden verbeterde wereldwijde bewakingssystemen voor ziekten bij mens en dier een vroegtijdige opsporing van zoönoses mogelijk maken en miljarden dollars kunnen besparen aan uitgaven achteraf die nodig zijn om de gevolgen van epidemieën en pandemieën te beperken.³⁴⁵ Hoe vroeger een potentiële ziekteverwekker wordt opgespoord, hoe gemakkelijker de gevolgen ervan kunnen worden beperkt.³⁴⁶

Figuur 6 vat de belangrijkste conclusies van dit onderzoek samen, bijvoorbeeld dat voor het voorkomen van ernstige ziekteverschijnselen van COVID-19 individuele leefstijlinterventies nodig zijn die gericht zijn op het verminderen van onderliggende ontstekingen en het herstellen van de samenstelling van het darmmicrobioom. Bovendien zijn er volksgezondheidsmaatregelen nodig om de toegang tot leefstijlinterventies uit te breiden en klinici in staat te stellen deze profylactische aanbevelingen op doeltreffende en billijke wijze in de zorg voor alle patiënten op te nemen. Evenzo is wereldwijd beheer van natuurlijke hulpbronnen en handel in wilde dieren nodig om toekomstige pandemieën te voorkomen.

Erkenningen en Voetnoten

Dank aan Robert Adams voor zijn feedback op de structuur en de inhoud van dit manuscript.

Verklaring van tegenstrijdige belangen: De auteur(s) verklaarde(n) geen potentiële belangenconflicten met betrekking tot het onderzoek, auteurschap, en / of publicatie van dit artikel.

Financiering: Dit onderzoek ontving geen specifieke subsidie van een financierende instantie in de publieke, commerciële of non-profit sector.

Referenties

1. Zheng J. SARS-CoV-2: Een opkomend coronavirus dat een wereldwijde bedreiging vormt. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1678-1685. doi: 10.7150/ijbs.45053. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
2. Wacharapluesadee S, Tan CW, Maneorn P, et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun.* 2021;12(1):972. doi: 10.1038/s41467-021-21240-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
3. Fischhoff IR, Castellanos AA, Rodrigues JPGLM, Varsani A, Han BA. Predicting the zoonotic capacity of mammals to transmit SARS-CoV-2. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2021;288(1963):20211651. doi: 10.1098/rspb.2021.1651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
4. Wrobel AG, Benton DJ, Xu P, et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat Struct Mol Biol.* 2020;27(8):763-767. doi: 10.1038/s41594-020-0468-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
5. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. *Nature.* 2022;604(7905):330-336. doi: 10.1038/s41586-022-04532-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
6. Merarchi M, Dudha N, Das B, Garg M. Natural products and phytochemicals as potential anti-SARS-CoV-2 drugs. *Phytother Res.* 2021;35:5384-5396. doi: 10.1002/ptr.7151. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
7. Doitsh G, Greene WC. Dissecting how CD4 T cells are lost during HIV infection. *Cell Host Microbe.* 2016;19(3):280-291. doi: 10.1016/j.chom.2016.02.012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
8. Enichen E, Adams RB, Demmig-Adams B. Physical activity as an adjunct treatment for people living with HIV? *Am J Lifestyle Med.* Published online March 2. 2022;15598276221078222. doi: 10.1177/15598276221078222. [CrossRef] [Google Scholar].
9. Joshee S, Vatti N, Chang C. Long-term effects of COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2022;97(3):579-599. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.12.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
10. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Roncon L. The risk of thrombosis after acute-COVID-19 infection. *QJM Int J Med.* Published online March. 2021;15:2021-2620. hcab054. doi: 10.1093/qjmed/hcab054. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

11. Peddapalli A, Gehani M, Kalle AM, Peddapalli SR, Peter AE, Sharad S. Demystifying excess immune response in COVID-19 to reposition an orphan drug for down-regulation of NF- κ B: A systematic review. *Virussen*. 2021;13(3):378. doi: 10.3390/v13030378. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
12. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemische en orgaanspecifieke immuunrelateerde manifestaties van COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
13. Banerjee M, Gupta S, Sharma P, Shekhawat J, Gauba K. Obesitas en COVID-19: Een fatale alliantie. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(4):410-417. doi: 10.1007/s12291-020-00909-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
14. Hazeldine J, Lord JM. Immunesenesence: Een predisponerende risicofactor voor de ontwikkeling van COVID-19? *Front Immunol*. 2020;11: 573662. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.573662> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
15. Gou W, Fu Y, Yue L, et al. Gut. *J Genet Genomics*. 2021;48(9):792-802. doi: 10.1016/j.jgg.2021.04.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
16. Luthra-Guptasarma M, Gupta P. Does chronic inflammation cause acute inflammation to spiral into hyper-inflammation in a manner modulated by diet and the gut microbiome, in severe Covid-19? *Bioessays*. 2021;43(9):2000211. doi: 10.1002/bies.202000211. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
17. Agostini M, di Marco B, Nocentini G, Delfino DV. Oxidative stress and apoptosis in immune diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2002;15(3):157-164. doi: 10.1177/039463200201500301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
18. Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(7):1289-1301. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.033. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
19. Brandes M, Klauschen F, Kuchen S, Germain RN. A system analysis identifies a feed-forward inflammatory circuit leading to lethal influenza infection. *Cell*. 2013;154(1):197-212. doi: 10.1016/j.cell.2013.06.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
20. Fischer R, Maier O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in neurodegenerative disease: role of TNF. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:610813. doi: 10.1155/2015/610813. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
21. Ranneh Y, Ali F, Akim AM, Hamid HAbd, Khazaai H, Fadel A. Crosstalk between reactive oxygen species and pro-inflammatory markers in developing various chronic diseases: a review. *Appl Biol Chem*. 2017;60(3):327-338. doi: 10.1007/s13765-017-0285-9. [CrossRef] [Google Scholar].
22. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:

- 10.1016/j.jinf.2020.03.037. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
23. Ellulu MS, Patimah I, Khaza' ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesitas en ontsteking: Het verbindingsmechanisme en de complicaties. *Arch Med Sci AMS*. 2017;13(4):851-863. doi: 10.5114/aoms.2016.58928. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
24. Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *BioMed Res Int*. 2014;2014:e406960. doi: 10.1155/2014/406960. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
25. Katsiari CG, Bogdanos DP, Sakkas LI. Inflammation and cardiovascular disease. *World J Transl Med*. 2019;8(1):1-8. doi: 10.5528/wjtm.v8.i1.1. [CrossRef] [Google Scholar].
26. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
27. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, et al. Age-associated microbial dysbiosis promotes intestinal permeability, systemic inflammation, and macrophage dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):455-466. doi: 10.1016/j.chom.2017.03.002. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
28. Schmidt TSB, Raes J, Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell*. 2018;172(6):1198-1215. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
29. Petrakis D, Marginā D, Tsarouhas K, et al. Obesitas - een risicofactor voor verhoogde COVID-19 prevalentie, ernst en letaliteit (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
30. Montague CT, O'Rahilly S. The perils of portliness: Oorzaken en gevolgen van viscerale adipositas. *Diabetes*. 2000;49(6):883-888. doi: 10.2337/diabetes.49.6.883. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
31. Shuster A, Atlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1-10. doi: 10.1259/bjr/38447238. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
32. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(6):276-283. doi: 10.1016/S0165-6147(03)00132-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
33. Nesto RW. Obesitas. *Tex Heart Inst J*. 2005;32(3):387-389. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
34. Ibrahim MM. Subcutaan en visceraal vetweefsel: Structural and functional differences. *Obes Rev Off J Int Int Assoc Study Obes*. 2010;11(1):11-18. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

35. Hayden FG, Fritz R, Lobo MC, Alvord W, Strober W, Straus SE. Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. Relation to symptom formation and host defense. *J Clin Invest*. 1998;101(3):643-649. doi: 10.1172/JCI1355. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

36. Skulachev VP. Mogelijke rol van reactieve zuurstofsoorten in antivirale verdediging. *Biochem Biokhimia*. 1998;63(12):1438-1440. [PubMed] [Google Scholar].

37. Orzalli MH, Kagan JC. Apoptosis and necroptosis as host defense strategies to prevent viral infection. *Trends Cell Biol*. 2017;27(11):800-809. doi: 10.1016/j.tcb.2017.05.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

38. Zhou X, Michal JJ, Zhang L, et al. Interferon induced IFIT family genes in host antiviral defense. *Int J Biol Sci*. 2013;9(2):200-208. doi: 10.7150/ijbs.5613. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

39. Gorbunova V, Seluanov A, Kennedy BK. The world goes bats: Living longer and tolerating viruses. *Cell Metab*. 2020;32(1):31-43. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

40. Nicastro E, Verdoni L, Bettini LR, et al. COVID-19 in immunosuppressed children. *Front Pediatr*. 2021;9: 629240. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2021.629240> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].

41. Ragg H, Weissmann C. Not more than 117 base pairs of 5'-flanking sequence are required for inducible expression of a human IFN-alpha gene. *Nature*. 1983;303(5916):439-442. doi: 10.1038/303439a0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

42. Weber F, Kochs G, Haller O. Inverse interference: How viruses fight the interferon system. *Viral Immunol*. 2004;17(4):498-515. doi: 10.1089/vim.2004.17.498. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

43. Devasthanam AS. Mechanisms underlying the inhibition of interferon signaling by viruses. *Virulence*. 2014;5(2):270-277. doi: 10.4161/viru.27902. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

44. Burke JM, St Clair LA, Perera R, Parker R. SARS-CoV-2 infection triggers widespread host mRNA decay leading to an mRNA export block. *RNAO News N*. 2021;27(11):1318-1329. doi: 10.1261/rna.078923.121. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

45. Yang XL, Wang G, Xie JY, et al. The intestinal microbiome primes host innate immunity against enteric virus systemic infection through type I interferon. *mBio*. 2021;12(3):e00366. doi: 10.1128/mBio.00366-21. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

46. Benveniste EN, Qin H. Type I interferons as anti-inflammatory mediators. *Sci STKE Signal Transduct Knowl Environ*. 2007;2007(416):pe70. doi: 10.1126/stke.4162007pe70. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

47. Bolívar S, Anfossi R, Humeres C, et al. IFN- α speelt zowel een pro- als anti-inflammatoire rol in de cardiale fibroblast van de rat via differen-

- tiële activering van STAT-eiwitten. *Front Pharmacol.* 2018;9:1368. doi: 10.3389/fphar.2018.01368. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. Mühl H, Pfeilschifter J. Anti-inflammatoire eigenschappen van pro-inflammatoir interferon-gamma. *Int Immunopharm.* 2003;3(9):1247-1255. doi: 10.1016/S1567-5769(03)00131-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
49. Pastorelli L, De Salvo C, Mercado JR, et al. Central role of the gut epithelial barrier in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation: Lessons learned from animal models and human genetics. *Front Immunol.* 2013;4(280). doi: 10.3389/fimmu.2013.00280. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
50. Johnson SD, Olwenyi OA, Bhyravhatla N, et al. Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(29):4763-4783. doi: 10.3748/wjg.v27.i29.4763. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
51. Lorenz W, Buhmann C, Mobasher A, Lueders C, Shakibaei M. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: Implicaties voor de ontwikkeling van reumatoïde artritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R111. doi: 10.1186/ar4291. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
52. Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol.* 2021;11: 594150, doi: 10.3389/fimmu.2020.594150. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
53. Forbes JD, Chen CY, Knox NC, et al. A comparative study of the gut microbiota in immunemediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist? *Microbiome.* 2018;6(1):221. doi: 10.1186/s40168-018-0603-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
54. Iacob S, Iacob DG. Infectieuze bedreigingen, de darmbarrière en het paard van Troje: Dysbiose. *Front Microbiol.* 2019;10:1676. doi: 10.3389/fmicb.2019.01676. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
55. Gou W, Fu Y, Yue L, et al. Gut microbiota, inflammation, and molecular signatures of host response to infection. *J Genet Genomics* 2021;48(9):792-802. doi: 10.1016/j.jgg.2021.04.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
56. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2020;71:2669-2678. ciaa709. doi: 10.1093/cid/ciaa709. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
57. Teixeira PC, Dorneles GP, Filho PCS, et al. Increased LPS levels coëxist with systemic inflammation and result in monocyte activation in evere COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108125. doi: 10.1101/2021.06.24.21259468. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

58. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. Een eerste stap in het begrijpen van de pathogenese van SARS. *J Pathol*. 2004;203(2):631-637. doi: 10.1002/path.1570. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
59. Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 en het renine-angiotensine systeem (RAS): A spark that sets the forest alight? *Med Hypotheses*. 2020;144:110231. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110231. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
60. Penninger JM, Grant MB, Sung JY. The role of angiotensin converting enzyme 2 in modulating gut microbiota, intestinal inflammation, and coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2021;160(1):39-46. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.067. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
61. Qin WH, Liu CL, Jiang YH, et al. Gut ACE2 expression, tryptophan deficiency, and inflammatory responses the potential connection that should not be ignored during SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(4):1514-1516. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.06.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
62. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477-481. doi: 10.1038/nature11228. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
63. Duan Y, Prasad R, Feng D, et al. Bone marrow-derived cells restore functional integrity of the gut epithelial and vascular barriers in a model of diabetes and ACE2 deficiency. *Circ Res*. 2019;125(11):969-988. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315743. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
64. He L-H, Ren L-F, Li J-F, et al. Intestinal flora as a potential strategy to fight SARS-CoV-2 infection. *Front Microbiol* 2020;11:1388. doi: 10.3389/fmicb.2020.01388. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
65. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metabol*. 2004;15(4):166-169. doi: 10.1016/j.tem.2004.03.001. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
66. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: Effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia*. 1998;41(2):127-133. doi: 10.1007/s001250050880. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
67. Kayina CA, Maitra S, Anand RK, Ray BR, Baidya DK, Subramaniam R. SARS-CoV-2 infection presenting with hyperglycemia and ketosis: a case series of three diabetic patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med* 2020;24(11):1141-1142. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23595. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
68. Wang Y, Yuan X, Kang Y, Song X. Tryptophan-kynurenine pathway as a novel link between gut microbiota and schizophrenia: Een review. *Trop J Phar*

- maceut Res. 2019;18(4):897-905. doi: 10.4314/tjpr.v18i4.30. [CrossRef] [Google Scholar].
69. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infectie verandert kynurenine en vetzuurmetabolisme, correlerend met IL-6 niveaus en nierstatus. JCI Insight. 2020;5(14):e140327. doi: 10.1172/jci.insight.140327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
70. Lionetto L, Ulivieri M, Capi M, et al. Increased kynurenine-to-tryptophan ratio in the serum of patients infected with SARS-CoV2: Een observationele cohortstudie. Biochim Biophys Acta, Mol Basis Dis. 2021;1867(3):166042. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166042. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
71. Erođlu Ý, Erođlu BÇ, Güven GS. Altered tryptophan absorption and metabolism could underly long-term symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2021;90:111308. doi: 10.1016/j.nut.2021.111308. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
72. Yang T, Chakraborty S, Saha P, et al. Gnotobiotic rats reveal that gut microbiota regulates colonic mRNA of ACE2, the receptor for SARS-CoV-2 infectivity. Hypertension. 2020;76(1):e1-e3. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15360. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
73. Adebisi YA, Jimoh ND, Ogunkola IO, et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: A rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. Trop Med Health. 2021;49(1):51. doi: 10.1186/s41182-021-00344-w. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
74. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infecties, secundaire infecties en antimicrobieel gebruik bij patiënten die tijdens de eerste pandemische golf van de ISARIC WHO CCP-UK-studie met COVID-19 in het ziekenhuis zijn opgenomen: Een multicentrische, prospectieve cohortstudie. Lancet Microbe. 2021;2(8):e354-e365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
75. Hernández-Terán A, Mejía-Nepomuceno F, Herrera MT, et al. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes. Sci Rep. 2021;11(1):21297. doi: 10.1038/s41598-021-00851-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
76. Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. Gut. 2021;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
77. Danilenko V, Devyatkin A, Marsova M, Shibilova M, Ilyasov R, Shmyrev V. Common inflammatory mechanisms in COVID-19 and Parkinson's diseases: The role of microbiome, pharmabiotics and postbiotics in their prevention. J Inflamm Res. 2021;14:6349-6381. doi: 10.2147/JIR.S333887. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

78. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell*. 2017;168(5):928-943.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
79. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Veranderingen in darmmicrobiota van patiënten met COVID-19 gedurende de tijd van ziekenhuisopname. *Gastroenterology*. 2020;159(3):944-955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
80. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276-284. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
81. Gao J, Xu K, Liu H, et al. Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:13. doi: 10.3389/fcimb.2018.00013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
82. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022;71(3):544-552. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
83. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, et al. Activation of the receptor (Gpr109a) for niacin and the commensal metabolite butyrate suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity*. 2014;40(1):128-139. doi: 10.1016/j.immuni.2013.12.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
84. Trompette A, Gollwitzer ES, Pattaroni C, et al. Dietary fiber confers protection against flu by shaping ly6c- patrolling monocyte hematopoiesis and CD8+ T cell metabolism. *Immunity*. 2018;48(5):992-1005. e8. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.022. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
85. Miquel S, Martín R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii en menseelijke darmgezondheid. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16(3):255-261. doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
86. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Klinische kenmerken van COVID-19 patiënten met spijsverteringssymptomen in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. 2020;115(5):766-773. doi: 10.14309/ajg.000000000620. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
87. Peluso MJ, Lu S, Tang AF, et al. Markers van immunactivatie en ontsteking bij personen met postacute sequelae van severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infectie. *J Infect Dis*. 2021;224(11):1839-1848. doi: 10.1093/infdis/jiab490. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
88. Hilpert K, Mikut R. Is there a connection between gut microbiome dysbiosis occurring in COVID-19 patients and post-COVID-19 symptoms? *Front Microbiol*. 2021;12:732838. doi: 10.3389/fmicb.2021.732838. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

89. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021;131(14). doi: 10.1172/JCI149633. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
90. Haran JP, Bradley E, Zeamer AL, et al. Inflammation-type dysbiosis of the oral microbiome associates with the duration of COVID-19 symptoms and long COVID. *JCI Insight.* 2021;6(20):e152346. doi: 10.1172/jci.insight.152346. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
91. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1070-1076. doi: 10.1038/s41591-020-0944-y. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
92. Diamond M, Halfmann P, Maemura T, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus causes attenuated infection and disease in mice and hamsters. *Gepubliceerd online 9 februari.* 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1211792/v1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
93. Kim HS. Do an altered gut microbiota and an associated leaky gut affect COVID-19 severity? *Am Soc Microbiol.* 2021;12(1):e03022. doi: 10.1128/mBio.03022-20. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
94. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, et al. The gut-lung Axis in health and respiratory diseases: A place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.00009> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
95. Budden KF, Gellatly SL, Wood DLA, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63. doi: 10.1038/nrmicro.2016.142. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
96. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: De impact van darmdysbiose op secundaire ziekte-uitkomsten. *Mucosal Immunol.* 2021;14(2):296-304. doi: 10.1038/s41385-020-00361-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
97. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014;20(2):159-166. doi: 10.1038/nm.3444. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
98. Villena J, Kitazawa H. The modulation of mucosal antiviral immunity by immunobiotics: could they offer any benefit in the SARS-CoV-2 pandemic? *Front Physiol.* 2020;11:699. doi: 10.3389/fphys.2020.00699. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
99. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D, et al. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019;28(1):245-256. e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.105. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
100. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, Braune A, Blaut M. Anaerobe afbraak van flavonoïden door *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol.*

- 2003;69(10):5849-5854. doi: 10.1128/AEM.69.10.5849-5854.2003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
101. Saura-Calixto F, Pérez-Jiménez J, Touriño S, et al. Proanthocyanidin metabolites associated with dietary fibre from in vitro colonic fermentation and proanthocyanidin metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(7):939-946. doi: 10.1002/mnfr.200900276. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
102. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, et al. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type I interferon. *Science*. 2017;357(6350):498-502. doi: 10.1126/science.aam5336. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
103. Gautier T, David-Le Gall S, Sweidan A, et al. Next-generation probiotics and their metabolites in COVID-19. *Micro-organismen*. 2021;9(5):941. doi: 10.3390/microorganisms9050941. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
104. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: Een overzicht. *Sci World J*. 2013;2013:162750. doi: 10.1155/2013/162750. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
105. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA, et al. Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012;37(1):158-170. doi: 10.1016/j.immuni.2012.04.011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
106. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, Lugo-Villarino G, Neyrolles O. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018;20(12):e12966. doi: 10.1111/cmi.12966. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
107. Crawford MS, Nordgren TM, McCole DF. Every breath you take: Impacts of environmental dust exposure on intestinal barrier function-from the gut-lung axis to COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(4):G586-G600. doi: 10.1152/ajpgi.00423.2020. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
108. Wang LF, Anderson DE. Viruses in bats and potential spillover to animals and humans. *Curr Opin Virol*. 2019;34:79-89. doi: 10.1016/j.coviro.2018.12.007. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
109. Banerjee A, Baker ML, Kulcsar K, Misra V, Plowright R, Mossman K. Novel insights into immune systems of bats. *Front Immunol*. 2020;11:26. doi: 10.3389/fimmu.2020.00026. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
110. Landolfo S, Gribaudo G, Angeretti A, Gariglio M. Mechanisms of viral inhibition by interferons. *Pharmacol Ther*. 1995;65(3):415-442. doi: 10.1016/0163-7258(95)98599-1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
111. Pestka S, Krause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202(1):8-32. doi: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

112. Xie J, Li Y, Shen X, Goh G, Zhu Y, Cui J, et al. Dampened STING-Dependent interferon activation in bats. *Cell Host Microbe*. 2018;23(3):297-301. e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
113. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanza-deh G. COVID-19 en multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol*. 2020;51(6):613-628. doi: 10.1007/s10735-020-09915-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
114. Yang L, Liu S, Liu J, et al. COVID-19: Immunopathogenese en immunotherapeutica. *Signal Transduct Targeted Ther*. 2020;5(1):1-8. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
115. Park SH. Een verminderde inflammatoire en aangeboren immuunrespons in COVID-19. *Mol Cell*. 2021;44(6):384-391. doi: 10.14348/molcells.2021.0068. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
116. Bestle D, Heindl MR, Limburg H, et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci Alliance*. 2020;3(9):e202000786. doi: 10.26508/lsa.202000786. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
117. Dobrindt K, Hoagland DA, Seah C, et al. Common genetic variation in humans impacts in vitro susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Stem Cell Rep*. 2021;16(3):505-518. doi: 10.1016/j.stemcr.2021.02.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
118. Chung HY, Kim HJ, Jung KJ, et al. The inflammatory process in aging. *Rev Clin Gerontol*. 2000;10(3):207-222. doi: 10.1017/S0959259800010327. [CrossRef] [Google Scholar].
119. Gupta S, Agrawal A, Agrawal S, Su H, Gollapudi S. A paradox of immunodeficiency and inflammation in human aging: Lessen uit apoptose. *Immun Ageing*. 2006;3(1):5. doi: 10.1186/1742-4933-3-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
120. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: Basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292(1):R18-R36. doi: 10.1152/ajpregu.00327.2006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
121. Calyeca J, Balderas-Martínez YI, Selman M, Pardo A. Transcriptomic profile of the mice aging lung is associated with inflammation and apoptosis as important pathways. *Aging*. 2021;13(9):12378-12394. doi: 10.18632/aging.203039. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
122. Gupta S, Kass GE, Szegezdi E, Joseph B. The mitochondrial death pathway: A promising therapeutic target in diseases. *J Cell Mol Med*. 2009;13(6):1004-1033. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00697.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

123. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging: An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908(1):244-254. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
124. De Maeyer RPH, van de Merwe RC, Louie R, et al. Blocking elevated p38 MAPK restores efferocytosis and inflammatory resolution in the elderly. *Nat Immunol*. 2020;21(6):615-625. doi: 10.1038/s41590-020-0646-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
125. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The Senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol*. 2010;5(1):99-118. doi: 10.1146/annurev-pathol-121808-102144. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
126. Velavan TP, Pallerla SR, Rüter J, et al. Host genetic factors determining COVID-19 susceptibility and severity. *EBioMedicine*. 2021;72. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103629. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
127. Feng S, Song F, Guo W, et al. Potentiële genen geassocieerd met COVID-19 en comorbiditeit. *Int J Med Sci*. 2022;19(2):402-415. doi: 10.7150/ijms.67815. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
128. Qian F, Wang X, Zhang L, et al. Impaired interferon signaling in dendritic cells from older donors infected in vitro with west nile virus. *J Infect Dis*. 2011;203(10):1415-1424. doi: 10.1093/infdis/jir048. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
129. Prakash S, Agrawal S, Cao J, Gupta S, Agrawal A. Impaired secretion of interferons by dendritic cells from aged subjects to influenza. *Age*. 2013;35(5):1785-1797. doi: 10.1007/s11357-012-9477-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
130. Pillai PS, Molony RD, Martinod K, et al. Mx1 onthult aangeboren routes naar antivirale resistentie en dodelijke griepziekte. *Science*. 2016;352(6284):463-466. doi: 10.1126/science.aaf3926. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
131. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Fysiologische en mechanistische inzichten. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267-285. doi: 10.3233/NHA-170030. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
132. Aleman FDD, Valenzano DR. Microbiome evolution during host aging. *PLoS Pathog*. 2019;15(7):e1007727. doi: 10.1371/journal.ppat.1007727. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
133. Viveiros A, Gheblawi M, Aujla PK, et al. Sex- and age-specific regulation of ACE2: Insights into severe COVID-19 susceptibility. *J Mol Cell Cardiol*. 2022;164:13-16. doi: 10.1016/j.yjmcc.2021.11.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

134. Allali I, Bakri Y, Amzazi S, Ghazal H. Gut-long as in COVID-19. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2021;2021:6655380. doi: 10.1155/2021/6655380. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
135. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(2):332-338. doi: 10.1017/S0029665112000092. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
136. de Frel DL, Atsma DE, Pijl H, et al. The impact of obesity and lifestyle on the immune system and susceptibility to infections such as COVID-19. *Front Nutr*. 2020;7:597600, Accessed July 28, 2022.<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.597600> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
137. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, Stier C. COVID-19 en de rol van chronische ontsteking bij patiënten met obesitas. *Int J Obes*. 2020;44(8):1790-1792. doi: 10.1038/s41366-020-0597-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
138. Michalakakis K, Ilias I. SARS-CoV-2 infectie en obesitas: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(4):469-471. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.033. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
139. Muscogiuri G, Bettini S, Boschetti M, Barrea L, Savastano S, Colao A. Low-grade inflammation, CoVID-19, and obesity: Clinical aspect and molecular insights in childhood and adulthood. *Int J Obes*. 2022;46(7):1254-1261. doi: 10.1038/s41366-022-01111-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
140. Mattioli AV, Sciomer S, Maffei S, Gallina S. Lifestyle and stress management in women during COVID-19 pandemic: Impact on cardiovascular risk burden. *Am J Lifestyle Med*. 2020;15(3):356-359. doi: 10.1177/1559827620981014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
141. Gutin I. BMI is maar een getal: Conflating riskiness and unhealthiness in discourse on body size. *Sociol Health Illness*. 2021;43(6):1437-1453. doi: 10.1111/1467-9566.13309. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
142. Griffith DM, Sharma G, Holliday CS, et al. Mannen en COVID-19: A biopsychosocial approach to understanding sex differences in mortality and recommendations for practice and policy interventions. *Prev Chronic Dis*. 2020;17:200247. doi: 10.5888/pcd17.200247. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
143. Sharma G, Volgman AS, Michos ED. Sex differences in mortality from COVID-19 pandemic: Zijn mannen kwetsbaar en vrouwen beschermd? *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1407-1410. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.027. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
144. Ali RMM, Ghonimy MBI. Post-COVID-19 pneumonie longfibrose: Een zorgwekkend vervolg bij overlevende patiënten. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52(1):101. doi: 10.1186/s43055-021-00484-3. [CrossRef] [Google Scholar].

145. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626-638. doi: 10.1038/nri.2016.90. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
146. Thomas T, Burguera B, Melton LJ, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone.* 2001;29(2):114-120. doi: 10.1016/S8756-3282(01)00487-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
147. Nakaya M, Tachibana H, Yamada K. Effect of estrogens on the interferon-gamma producing cell population of mouse splenocytes. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006;70(1):47-53. doi: 10.1271/bbb.70.47. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
148. Griesbeck M, Ziegler S, Laffont S, et al. Sex differences in plasmacytoid dendritic cell levels of IRF5 drive higher IFN- α production in women. *J Immunol.* 2015;195(11):5327-5336. doi: 10.4049/jimmunol.1501684. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
149. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
150. Povysil G, Butler-Laporte G, Shang N, et al. Rare loss-of-function variants in type I IFN immunity genes zijn niet geassocieerd met ernstige COVID-19. *J Clin Invest.* 2021;131, 147834(14). doi: 10.1172/JCI147834. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
151. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810-1817. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa373. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
152. Niemi MEK, Karjalainen J, Liao RG, et al. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature.* 2021;600:1-22. Gepubliceerd online 8 juli 2021. doi: 10.1038/s41586-021-03767-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
153. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids.* 2015;47(4):693-705. doi: 10.1007/s00726-014-1889-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
154. Wang HJ, Zakhari S, Jung MK. Alcohol, ontsteking, en darm-lever-hersen-interacties in weefselschade en ziekteontwikkeling. *World J Gastroenterol WJG.* 2010;16(11):1304-1313. doi: 10.3748/wjg.v16.i11.1304. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
155. Elisia I, Lam V, Cho B, et al. The effect of smoking on chronic inflammation, immune function and blood cell composition. *Sci Rep.* 2020;10(1):19480. doi: 10.1038/s41598-020-76556-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

156. Bailey KL, Samuelson DR, Wyatt TA. Alcohol use disorder: A pre-existing condition for COVID-19? *Alcohol*. 2021;90:11-17. doi: 10.1016/j.alcohol.2020.10.003. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
157. Higgins ST, Kurti AN, Redner R, et al. A literature review on prevalence of gender differences and intersections with other vulnerabilities to tobacco use in the United States, 2004-2014. *Prev Med*. 2015;80:89-100. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.06.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
158. Kanny D, Naimi TS, Liu Y, Lu H, Brouwer RD. Annual total binge drinks consumed by U.S. adults, 2015. *Am J Prev Med*. 2018;54(4):486-496. doi: 10.1016/j.amepre.2017.12.021. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
159. Haston JC. Kenmerken geassocieerd met volwassenen die onthouden om handen te wassen in meerdere situaties voor en tijdens de COVID-19 pandemie - Verenigde Staten, oktober 2019 en juni 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1443, 1449. doi: 10.15585/mmwr.mm6940a2. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
160. Cassino D, Besen-Cassino Y. Of masks and men? Gender, geslacht en beschermende maatregelen tijdens COVID-19. *Polit Gen*. 2020;16(4):1052-1062. doi: 10.1017/S1743923X20000616. [CrossRef] [Google Scholar].
161. Okten IO, Gollwitzer A, Oettingen G. Gender differences in preventing the spread of coronavirus. Gepubliceerd online 10 juni 2020. doi: 10.31234/osf.io/ch4jy. [CrossRef].
162. Pawlowski B, Atwal R, Dunbar RIM. Sex differences in everyday risk-taking behavior in humans. *Evol Psychol*. 2008;6(1):147470490800600100. doi: 10.1177/147470490800600104. [CrossRef] [Google Scholar].
163. Baker P, White A, Morgan R. Gezondheid van mannen: COVID-19 pandemie benadrukt noodzaak voor achterstallig beleid. *Lancet*. 2020;395(10241):1886-1888. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31303-9. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
164. Rho HJ, Fremstad S, Brown H. A basic demographic profile of workers in frontline industries. Published online April 2020:10.
165. Munhoz CD, Lepsch LB, Kawamoto EM, et al. Chronic unpredictable stress exacerbates lipopolysaccharide-induced activation of nuclear factor-kappaB in the frontal cortex and hippocampus via glucocorticoid secretion. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2006;26(14):3813-3820. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4398-05.2006. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
166. Coulthard LR, White DE, Jones DL, McDermott MF, Burchill SA. p38MAPK: stress responses from molecular mechanisms to therapeutics. *Trends Mol Med*. 2009;15(8):369-379. doi: 10.1016/j.molmed.2009.06.005. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
167. Heymach JV, Shackelford TJ, Tran HT, et al. Effect van vetarme diëten op plasmaspiegels van NF- κ B-gereguleerde inflammatoire cytokinen en angiogene factoren bij mannen met prostaatkanker. *Cancer Prev Res Phila*

Pa. 2011;4(10):1590-1598. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0136. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

168. Slattery ML, Lundgreen A, Wolff RK. Dietary influence on MAPK-signaling pathways and risk of colon and rectal cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):729-738. doi: 10.1080/01635581.2013.795599. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

169. Combes A, Dekerle J, Webborn N, Watt P, Bougault V, Daussin FN. Inspanningsgeïnduceerde metabole fluctuaties beïnvloeden AMPK, p38-MAPK en CaMKII fosforylering in menselijke skeletspieren. *Phys Rep*. 2015;3(9):e12462. doi: 10.14814/phy2.12462. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

170. Hutton CP, Déry N, Rosa E, et al. Synergistic effects of diet and exercise on hippocampal function in chronically stressed mice. *Neuroscience*. 2015;308:180-193. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

171. Liu HW, Chang SJ. Matige lichaamsbeweging onderdrukt NF- κ B signalering en activeert de SIRT1-AMPK-PGC1 α as om spierverslies in diabetische db/db muizen af te zwakken. *Front Physiol*. 2018;9:636. doi: 10.3389/fphys.2018.00636. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

172. Enayat M. Lifestyle Choices, Environmental Conditions, and Social Issues: A Literature Review. Boulder. University of Colorado; 2019. https://scholar.colorado.edu/concern/undergraduate_honors_theses/3x816n261 [Google Scholar].

173. Deschasaux-Tanguy M, Srour B, Bourhis L, et al. Nutritional risk factors for SARS-CoV-2 infection: a prospective study within the NutriNet-Santé cohort. *BMC Med*. 2021;19(1):290. doi: 10.1186/s12916-021-02168-1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

174. Lee SW, Lee J, Moon SY, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: Een nationale cohortstudie. *Br J Sports Med*. 2021;56:912. Gepubliceerd online 21 juli 2021. doi: 10.1136/bjsports-2021-104203. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

175. Fossum CJ, Laatsch BF, Lowater HR, et al. Pre-existing oxidative stress creates a docking-ready conformation of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain. *ACS Bio Med Chem Au*. 2022;2(1):84-93. doi: 10.1021/acsbioimedchemau.1c00040. [CrossRef] [Google Scholar].

176. Adams MS, Adams RB, Wessman CA, Demmig-Adams B. Nutritional cues tie living organisms to their environment and its sustainability. *Front Nutr*. 2016;3:28. doi: 10.3389/fnut.2016.00028. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

177. Brand-Miller JC, Holt SH, Pawlak DB, McMillan J. Glycemic index and obesity. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(1):281S-285S. doi: 10.1093/ajcn/76/1.281S. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

178. Summers LKM, Fielding BA, Bradshaw HA, et al. Substituting dietary saturated fat with polyunsaturated fat changes abdominal fat distribution and improves insulin sensitivity. *Diabetologia*. 2002;45(3):369-377. doi: 10.1007/s00125-001-0768-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
179. Krachler B, Eliasson M, Stenlund H, Johansson I, Hallmans G, Lindahl B. Population-wide changes in reported lifestyle are associated with redistribution of adipose tissue. *Scand J Publ Health*. 2009;37(5):545-553. doi: 10.1177/14034948099971. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
180. Goss AM, Goree LL, Ellis AC, et al. Effects of diet macronutrient composition on body composition and fat distribution during weight maintenance and weight loss. *Obesity*. 2013;21(6):1139-1142. doi: 10.1002/oby.20191. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
181. Teng KT, Chang CY, Chang LF, Nesaretnam K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: Mechanismen en klinisch bewijs. *Nutr J*. 2014;13(1):12. doi: 10.1186/1475-2891-13-12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
182. Calder PC. Meervoudig onverzadigde vetzuren en ontsteking. *Prostaglandinen Leukot Essent Vetzuren*. 2006;75(3):197-202. doi: 10.1016/j.plefa.2006.05.012. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
183. Galgani JE, García D. Role of saturated and polyunsaturated fat in obesity-related inflammation. In: Rahman I, Bagchi D, eds *Inflammation, Advancing Age and Nutrition*. Academic Press; 2014:297-308. doi: 10.1016/B978-0-12-397803-5.00025-3. [CrossRef] [Google Scholar].
184. Simopoulos AP. Omega-3 vetzuren in wilde planten, noten en zaden. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2002;11(s6):S163-S173. doi: 10.1046/j.1440-6047.11.s.6.5.x. [CrossRef] [Google Scholar].
185. Simopoulos AP. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med*. 2008;233(6):674-688. doi: 10.3181/0711-MR-311. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
186. Gordon WC, Bazan NG. Mediator lipidomics in de oogheekunde: Targets for modulation in inflammation, neuroprotection and nerve regeneration. *Curr Eye Res*. 2013;38(10):995-1005. doi: 10.3109/02713683.2013.827211. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
187. Ilich JZ, Kelly OJ, Kim Y, Spicer MT. Low-grade chronische ontsteking bestendigd door moderne voeding als promotor van obesitas en osteoporose. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(2):139-148. doi: 10.2478/10004-1254-65-2014-2541. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
188. Simopoulos AP. Evolutionaire aspecten van voeding: De omega-6/omega-3 verhouding en de hersenen. *Mol Neurobiol*. 2011;44(2):203-215. doi: 10.1007/s12035-010-8162-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
189. Mirande C, Kadlecikova E, Matulova M, et al. Dietary fibre degradation and fermentation by two xylanolytic bacteria *Bacteroides xylanisolvens* XB1AT and *Roseburia intestinalis* XB6B4 from the human intestine. *J Appl Microbiol*.

- 2010;109(2):451-460. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04671.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
190. Stilling RM, van de Wouw M, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. De neurofarmacologie van butyraat: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochem Int.* 2016;99:110-132. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
191. Perrin P, Pierre F, Patry Y, et al. Alleen vezels die een stabiel butyraat producerend colon-ecosysteem bevorderen, verminderen de snelheid van afwijkende crypt foci bij ratten. *Gut.* 2001;48(1):53-61. doi: 10.1136/gut.48.1.53. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
192. Cheng C, Wei H, Peng J. 370 Dietary soluble fiber increases the intestinal butyrate-producing bacteria, reduces intestinal permeability, and improves metabolic syndrome in sows during perinatal period. *J Anim Sci.* 2019;97(suppl ment_3):133-133. doi: 10.1093/jas/skz258.271. [CrossRef] [Google Scholar].
193. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Sci World J.* 2014;2014:e780616. doi: 10.1155/2014/780616. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
194. Cohen S, Janicki-Deverts D, Doyle WJ, et al. Chronische stress, glucocorticoïde receptorresistentie, ontsteking en ziekterisico. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(16):5995-5999. doi: 10.1073/pnas.1118355109. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
195. Karin O, Raz M, Tendler A, et al. A new model for the HPA axis explains dysregulation of stress hormones on the timescale of weeks. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9510. doi: 10.15252/msb.20209510. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
196. Dinan TG, Scott LV. Anatomy of melancholia: focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat.* 2005;207(3):259-264. doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00443.x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
197. Torres SJ, Nowson CA. Relatie tussen stress, eetgedrag en obesitas. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2007;23(11-12):887-894. doi: 10.1016/j.nut.2007.08.008. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
198. Moore CJ, Cunningham SA. Social position, psychological stress, and obesity: A systematic review. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(4):518-526. doi: 10.1016/j.jand.2011.12.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
199. Jackson SE, Kirschbaum C, Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2, 527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesitas.* 2017;25(3):539-544. doi: 10.1002/oby.21733. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
200. Brown A, Flint SW, Kalea AZ, O'Kane M, Williams S, Batterham RL. Negative impact of the first COVID-19 lockdown on health-related behaviours and psychological wellbeing in people living with severe and complex obesity in the UK. *EclinicalMedicine.* 2021;34:100796. doi:

- 10.1016/j.eclinm.2021.100796. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
201. Ferreira FG, Juvanhol LL, Silva DCGda, Longo GZ. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: Resultaten van een population-based studie. *Publ Health Nutr.* 2019;22(9):1545-1554. doi: 10.1017/S136898001800335X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
202. Alkhalaqi A, Al-Naimi F, Qassmi R, et al. Viscerale adipositeitsindex is een betere voorspeller van type 2 diabetes dan body mass index in Qatarese bevolking. *Medicine (Baltim).* 2020;99(35):e21327. doi: 10.1097/MD.00000000021327. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
203. Puhl RM, Lessard LM, Larson N, Eisenberg ME, Neumark-Stzainer D. Weight stigma as a predictor of Ddstress and maladaptive eating behaviors during COVID-19: Longitudinal findings from the EAT study. *Ann Behav Med Publ Soc Behav Med.* 2020;54(10):738-746. doi: 10.1093/abm/kaaa077. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
204. Vartanian LR, Novak SA. Internalized societal attitudes moderate the impact of weight stigma on avoidance of exercise. *Obes Silver Spring Md.* 2011;19(4):757-762. doi: 10.1038/oby.2010.234. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
205. Phelan S, Burgess D, Yeazel M, Hellerstedt W, Griffin J, van Ryn M. Impact of weight bias and stigma on quality of care and outcomes for patients with obesity. *Obes Rev.* 2015;16(4):319-326. doi: 10.1111/obr.12266. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
206. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A. Weight discrimination and risk of mortality. *Psychol Sci.* 2015;26(11):1803-1811. doi: 10.1177/0956797615601103. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
207. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, et al. How and why weight stigma drives the obesity 'epidemic' and harms health. *BMC Med.* 2018;16:123. doi: 10.1186/s12916-018-1116-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
208. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, Romagnoli M, et al. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):142-149. doi: 10.1093/ajcn/87.1.142. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
209. Nieman DC, Wentz LM. Het dwingende verband tussen fysieke activiteit en het afweersysteem van het lichaam. *J Sport Health Sci.* 2019;8(3):201-217. doi: 10.1016/j.jshs.2018.09.009. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
210. Harrison RM, Yin J. Particulate matter in the atmosphere: which particle properties are important for its effects on health? *Sci Total Environ.* 2000;249(1):85-101. doi: 10.1016/S0048-9697(99)00513-6. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

211. Ansari FA, Mahmood R. Sodium nitrate induces reactive oxygen species that lower the antioxidant power, damage the membrane, and alter pathways of glucose metabolism in human erythrocytes. *J Agric Food Chem*. 2015;63(48):10372-10379. doi: 10.1021/acs.jafc.5b04898. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
212. Zhao S, Miao D, Zhu K, et al. Interaction of benzo[a]pyrene with Cu(II)-montmorillonite: Generation and toxicity of environmentally persistent free radicals and reactive oxygen species. *Environ Int*. 2019;129:154-163. doi: 10.1016/j.envint.2019.05.037. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
213. Mizutani T, Mori R, Hirayama M, et al. Sodium lauryl sulfate stimulates the generation of reactive oxygen species through interactions with cell membranes. *J Oleo Sci*. 2016;65(12):993-1001. doi: 10.5650/jos.ess16074. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
214. Tong H, Lakey PSJ, Arangio A M, et al. Reactive oxygen species formed in aqueous mixtures of secondary organic aerosols and mineral dust influencing cloud chemistry and public health in the Anthropocene. *Faraday Discuss*. 2017;200(0):251-270. doi: 10.1039/C7FD00023E. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
215. Fang T, Lakey PSJ, Weber RJ, Shiraiwa M. Oxidative potential of particulate matter and generation of reactive oxygen species in epithelial lining fluid. *Environ Sci Technol*. 2019;53(21):12784-12792. doi: 10.1021/acs.est.9b03823. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
216. Gori T, Daiber A, Di Stolfo G, et al. Nitroglycerine veroorzaakt mitochondriale reactieve zuurstofspecies productie: In vitro mechanistische inzichten. *Can J Cardiol*. 2007;23(12):990-992. doi: 10.1016/S0828-282X(07)70862-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
217. Lin Q, Deng Y. Is sulfaatradicaal een ROS? *Environ Sci Technol*. 2021;55(22):15010-15012. doi: 10.1021/acs.est.1c06651. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
218. Paulin L, Hansel N. Particulate air pollution and impaired lung function. *F1000Research*. 2016;5:F1000. Faculty Rev-201. doi: 10.12688/f1000research.7108.1. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
219. Mutlu EA, Comba IY, Cho T, et al. Inhalational exposure to particulate matter air pollution changes the composition of the gut microbiome. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. 2018;240:817-830. doi: 10.1016/j.envpol.2018.04.130. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
220. Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(4):370-376. doi: 10.1164/rccm.200611-1627OC. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
221. Vogel CFA, Van Winkle LS, Esser C, Haarmann-Stemmann T. The aryl hydrocarbon receptor as a target of environmental stressors - Implications for pollution mediated stress and inflammatory responses. *Redox Biol*. 2020;34:101530. doi: 10.1016/j.redox.2020.101530. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

222. Van de Wiele T, Vanhaecke L, Boeckeaert C, et al. Human colon microbiota transformate polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect.* 2005;113(1):6-10. doi: 10.1289/ehp.7259. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
223. Campanale C, Massarelli C, Savino I, Locaputo V, Uricchio VF. A detailed review study on potential effects of microplastics and additives of concern on human health. *Int J Environ Res Publ Health.* 2020;17(4):1212. doi: 10.3390/ijerph17041212. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
224. Ghorani-Azam A, Riahi-Zanjani B, Balali-Mood M. Effects of air pollution on human health and practical measures for prevention in Iran. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2016;21:65. doi: 10.4103/1735-1995.189646. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
225. Fackelmann G, Sommer S. Microplastics en het darmmicrobioom: How chronically exposed species may suffer from gut dysbiosis. *Mar Pollut Bull.* 2019;143:193-203. doi: 10.1016/j.marpolbul.2019.04.030. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
226. Popkin BM, Gordon-Larsen P. The nutrition transition: Worldwide obesity dynamics and their determinants. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 2004;28(suppl 3):S2-S9. doi: 10.1038/sj.ijo.0802804. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
227. Reddy S. Regionale casestudies - India. *Emerg Soc - Coexistence Child Malnutrition Obes.* 2009;63:15-24. doi: 10.1159/000209969. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
228. Drewnowski A, Eichelsdoerfer P. Can low-income Americans afford a healthy diet? *Nutr Today.* 2010;44(6):246-249. doi: 10.1097/NT.0b013e3181c29f79. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
229. Hilmers A, Hilmers DC, Dave J. Neighborhood disparities in access to healthy foods and their effects on environmental justice. *Am J Publ Health.* 2012;102(9):1644-1654. doi: 10.2105/AJPH.2012.300865. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
230. Kari JT, Pehkonen J, Hirvensalo M, et al. Income and physical activity among adults: Evidence from self-reported and pedometer-based physical activity measurements. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135651. doi: 10.1371/journal.pone.0135651. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
231. Bantam A, Taverno Ross SE, Sebastião E, Hall G. Overcoming barriers to physical activity in underserved populations. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;64:64-71. doi: 10.1016/j.pcad.2020.11.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
232. National Research Council (VS) . Panel over ras, etniciteit en gezondheid op latere leeftijd. In: Bulatao RA, Anderson NB, eds. *Understanding Racial and Ethnic Differences in Health in Late Life: A Research Agenda.* Washington (DC): National Academies Press (VS); 2004. 8, Stress. Beschikbaar op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24685/> [PubMed] [Google Scholar].

233. Brondolo E, Byer K, Gianaros PJ, et al. Stress and Health Disparities: Contexts, Mechanisms, and Interventions Among Racial/ethnic Minority and Low Socioeconomic Status Populations: (500202018-001). Online gepubliceerd. 2017. doi: 10.1037/e500202018-001. [CrossRef] [Google Scholar].
234. Hajat A, Hsia C, O'Neill MS. Sociaaleconomische verschillen en blootstelling aan luchtverontreiniging: A global review. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(4):440-450. doi: 10.1007/s40572-015-0069-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
235. Jbaily A, Zhou X, Liu J, et al. Air pollution exposure disparities across US population and income groups. *Nature.* 2022;601(7892):228-233. doi: 10.1038/s41586-021-04190-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
236. Koma W, Artiga S, Neuman T, et al. Low-income and Communities of Color at Higher Risk of Serious Illness if Infected with Coronavirus. Kaiser Family Foundation; 2020. <https://www.kff.org/disparities-policy/issue-brief/low-income-and-communities-of-color-at-higher-risk-of-serious-illness-if-infected-with-coronavirus/>, Accessed February, 2022. [Google Scholar]
237. CDC . Verschillen in COVID-19-geassocieerde ziekenhuisopnames. Centers for Disease Control and Prevention; 2022, Accessed March, 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/health-equity/racial-ethnic-disparities/disparities-hospitalization.html> [Google Scholar].
238. Scherer LD, Pennycook G. Who is susceptible to online health misinformation? *Am J Publ Health.* 2020;110(S3):S276-S277. doi: 10.2105/AJPH.2020.305908. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
239. Seo H, Blomberg M, Altschwager D, Vu HT. Vulnerable populations and misinformation: A mixed-methods approach to underserved older adults' online information assessment. *New Media Soc.* 2021;23(7):2012-2033. doi: 10.1177/1461444820925041. [CrossRef] [Google Scholar].
240. Khairat S, Zou B, Adler-Milstein J. Factors and reasons associated with low COVID-19 vaccine uptake among highly hesitant communities in the US. *Am J Infect Control.* 2022;0(0):262-267. doi: 10.1016/j.ajic.2021.12.013. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
241. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832. doi: 10.1038/s41591-019-0675-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
242. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 Infection: Een systematisch overzicht. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
243. Polutchko SK, Glime GNE, Demmig-Adams B. Synergistic action of membrane-bound and water-soluble antioxidants in neuroprotection. *Moleculen.* 2021;26(17):5385. doi: 10.3390/molecules26175385. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

244. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell*. 2016;167(5):1339-1353. e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
245. Gil-Cardoso K, Ginés I, Pinet M, Ardévol A, Blay M, Terra X. Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity. *Nutr Res Rev*. 2016;29(2):234-248. doi: 10.1017/S0954422416000159. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
246. Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, et al. Dietary fiber and bacterial SCFA enhance oral tolerance and protect against food allergy through diverse cellular pathways. *Cell Rep*. 2016;15(12):2809-2824. doi: 10.1016/j.celrep.2016.05.047. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
247. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in diet and health. *BMJ*. 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
248. Ballway JW, Song BJ. Translational approaches with antioxidant phytochemicals against alcohol-mediated oxidative stress, gut dysbiosis, intestinal barrier dysfunction, and fatty liver disease. *Antioxid Basel Switz*. 2021;10(3):384. doi: 10.3390/antiox10030384. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
249. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, et al. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*. 2019;10(1):3273. doi: 10.1038/s41467-019-11152-6. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
250. Wang Y, Wu G, Zhao L, Wang W. Nutritional modulation of gut microbiota alleviates severe gastrointestinal symptoms in a patient with post-acute COVID-19 syndrome. *mBio*. 2022;0(0):e03801. doi: 10.1128/mbio.03801-21. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
251. Li W, Ding Y, Quang TH, et al. NF- κ B inhibition and PPAR activation by phenolic compounds from *Hypericum perforatum* L. adventitious root. *Bull Kor Chem Soc*. 2013;34(5):1407-1413. doi: 10.5012/bkcs.2013.34.5.1407. [CrossRef] [Google Scholar].
252. Zivkovic AM, Telis N, Duits JB, Hangmat BD. Dietary omega-3 fatty acids aid in the modulation of inflammation and metabolic health. *Calif Agric*. 2011;65(3):106-111. doi: 10.3733/ca.v065n03p106. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
253. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. *Mediat Inflamm*. 2013;2013:e782137. doi: 10.1155/2013/782137. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
254. Schultz H, Ying GS, Dunaief JL, Dunaief DM. Rising plasma beta-carotene is associated with diminishing C-reactive protein in patients consuming a dark green leafy vegetable-rich, low inflammatory foods everyday (LIFE) diet. *Am J Lifestyle Med*. 2019;15(6):634-643. doi: 10.1177/1559827619894954. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

255. Demmig-Adams B, López-Pozo M, Stewart JJ, Adams WW. Zeaxanthine en luteïne: Photoprotectors, anti-inflammatories, and brain food. *Molecules*. 2020;25(16):3607. doi: 10.3390/molecules25163607. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
256. EWG Science Team . EWG's 2021 Shopper's Guide to Pesticides in Produce. EWG; 2021. <https://www.ewg.org/foodnews/summary.php>, Accessed February, 2022. [Google Scholar]
257. Barrea L, Grant WB, Frias-Toral E, et al. Dietary recommendations for post-COVID-19 syndrome. *Nutrients*. 2022;14(6):1305. doi: 10.3390/nu14061305. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
258. Demmig-Adams B, Polutchko SK, Adams WW. Structure-function-environment relationship of the isomers zeaxanthin and lutein. *Photochem*. 2022;2(2):308-325. doi: 10.3390/photochem2020022. [CrossRef] [Google Scholar].
259. Zaragoza-Huesca D, Martínez-Cortés C, Banegas-Luna AJ, et al. Identification of kukoamine A, zeaxanthin, and Clexane as new furin inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2796. doi: 10.3390/ijms23052796. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
260. Liu M, Zheng M, Cai D, et al. Zeaxanthin promotes mitochondrial biogenesis and adipocyte browning via AMPK α 1 activation. *Food Funct*. 2019;10(4):2221-2233. doi: 10.1039/C8FO02527D. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
261. Xie J, Liu M, Liu H, et al. Zeaxanthin ameliorates obesity by activating the α 3-adrenergic receptor to stimulate inguinal fat thermogenesis and modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2021;12(24):12734-12750. doi: 10.1039/d1fo02863d. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
262. Zhao B, Liu M, Liu H, et al. Zeaxanthin promotes browning by enhancing mitochondrial biogenesis through the PKA pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Food Funct*. 2021;12(14):6283-6293. doi: 10.1039/D1FO00524C. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
263. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Food ingredients involved in white-to-brown adipose tissue conversion and in calorie burning. *Front Physiol*. 2018;9:1954. doi: 10.3389/fphys.2018.01954. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
264. Krüger K, Mooren FC, Eder K, Ringseis R. Immune and inflammatory signaling pathways in exercise and obesity. *Am J Lifestyle Med*. 2014;10(4):268-279. doi: 10.1177/1559827614552986. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
265. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, et al. Effect van verschillende trainingsmodaliteiten op oxidatieve stress: Een systematisch overzicht. *BioMed Res Int*. 2021;2021:e1947928. doi: 10.1155/2021/1947928. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
266. Rahmati-Ahmadabad S, Hosseini F. Oefenen tegen SARS-CoV-2 (COVID-19): Does workout intensity matter? (Een mini-overzicht van enkele

- indirecte bewijzen met betrekking tot obesitas). *Obes Med.* 2020;19:100245. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100245. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
267. Adams R, Egbo K, Demmig-Adams B. High-dose vitamine C supplementen verminderen de voordelen van lichaamsbeweging in atletische training en ziektepreventie. *Nutr Food Sci.* 2014;44:95-101. [Google Scholar].
268. Divella R, Palma GD, Tufaro A, et al. Diet, Probiotics and physical activity: De juiste bondgenoten voor een gezonde microbiota. *Anticancer Res.* 2021;41(6):2759-2772. doi: 10.21873/anticancer.15057. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
269. Feng V, Bawa KK, Marzolini S, et al. Impact van 12-weeks oefenprogramma op biomarkers van darmbarrière-integriteit bij patiënten met coronaire hartziekte. *PLoS One.* 2021;16(11):e0260165. doi: 10.1371/journal.pone.0260165. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
270. Ribeiro FM, Petriz B, Marques G, Kamilla LH, Franco OL. Is er een drempelwaarde voor trainingsintensiteit die de leaky gut kan vermijden? *Front Nutr.* 2021;8:75. doi: 10.3389/fnut.2021.627289. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
271. Fu Q, VanGundy TB, Shibata S, Auchus RJ, Williams GH, Levine BD. Exercise training versus propranolol in the treatment of the postural orthostatic Tachycardia syndrome. *Hypertension.* 2011;58(2):167-175. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172262. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
272. Kanjwal K, Jamal S, Kichloo A, Grubb BP. New-onset postural orthostatic Tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2020;11(11):4302-4304. doi: 10.19102/icrm.2020.111102. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
273. Chadda KR, Blakey EE, Huang CLH, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and postural orthostatic Tachycardia syndrome- Is dysautonomia to be Bbamed? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:860198. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2022.860198> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
274. Djalilova DM, Schulz PS, Berger AM, Case AJ, Kupzyk KA, Ross AC. Impact van yoga op inflammatoire biomarkers: Een systematische review. *Biol Res Nurs.* 2019;21(2):198-209. doi: 10.1177/1099800418820162. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
275. Venkatesh H, Ravish H, Wilma Delphine Silvia C, Srinivas H. Molecular signature of the immune response to yoga therapy in stress-related chronic disease conditions: Een inzicht. *Int J Yoga.* 2020;13(1):9-17. doi: 10.4103/ijoy.IJOY_82_18. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
276. Moreira FP, Cardoso Tde A, Mondin TC, et al. The effect of proinflammatory cytokines in Cognitive Behavioral Therapy. *J Neuroimmunol.* 2015;285:143-146. doi: 10.1016/j.jneuroim.2015.06.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

277. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. Mindfulness medieert de fysiologische markers van stress: systematische review en meta-analyse. *J Psychiatr Res.* 2017;95:156-178. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.08.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
278. Sanada K, Montero-Marin J, Barceló-Soler A, et al. Effecten van op mindfulness gebaseerde interventies op biomarkers en laaggradige ontsteking bij patiënten met psychiatrische stoornissen: Een meta-analytische review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7):2484. doi: 10.3390/ijms21072484. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
279. Turner L, Galante J, Vainre M, Stochl J, Dufour G, Jones PB. Immune dysregulation among students exposed to exam stress and its mitigation by mindfulness training: Findings from an exploratory randomised trial. *Sci Rep.* 2020;10(1):5812. doi: 10.1038/s41598-020-62274-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
280. Bai H, Xu S, Wu Q, et al. Clinical events associated with acupuncture intervention for the treatment of chronic inflammation associated disorders. *Mediat Inflamm.* 2020;2020:2675785. doi: 10.1155/2020/2675785. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
281. Behan C. The benefits of meditation and mindfulness practices during times of crisis such as COVID-19. *Ir J Psychol Med.* 2020;37:1-3. Gepubliceerd online 14 mei 2020. doi: 10.1017/ipm.2020.38. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
282. Bursky M, Kosuri M, Walsh Carson K, Babad S, Iskhakova A, Nikulina V. Het nut van meditatie en op mindfulness gebaseerde interventies ten tijde van COVID-19: A theoretical proposition and systematic review of the relevant prison, quarantine and lockdown literature. *Psychol Rep.* 2021;10:332941211048734. Gepubliceerd online december. doi: 10.1177/00332941211048734. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
283. Yeun YR, Kim SD. Psychologische effecten van online-based mindfulness programma's tijdens de COVID-19 pandemie: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Publ Health.* 2022;19(3):1624. doi: 10.3390/ijerph19031624. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
284. Christaki E, Kokkinos A, Costarelli V, Alexopoulos EC, Chrousos GP, Darviri C. Stress management can facilitate weight loss in Greek overweight and obese women: a pilot study. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2013;26(suppl 1):132-139. doi: 10.1111/jhn.12086. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
285. Stavrou S, Nicolaidis NC, Papageorgiou I, et al. The effectiveness of a stress-management intervention program in the management of overweight and obesity in childhood and adolescence. *J Mol Biochem.* 2016;5(2):63-70. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
286. Xenaki N, Bacopoulou F, Kokkinos A, Nicolaidis NC, Chrousos GP, Darviri C. Impact van een stressmanagementprogramma op gewichtsverlies, mentale gezondheid en leefstijl bij volwassenen met obesitas: Een gerandomiseerde

- gecontroleerde trial. *J Mol Biochem*. 2018;7(2):78-84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
287. Stewart SJF, Ogden J. Motiverend of stigmatiserend? De volksgezondheids- en mediaberichtgeving rond COVID-19 en obesitas: A qualitative think aloud study. *Health Educ*. 2021;122(4):374-386. doi: 10.1108/HE-04-2021-0067. [CrossRef] [Google Scholar].
288. Robinson B, Coveleski S. Zeg dat niet tegen ME: Opposition to targeting in weight-centric intervention messages. *Health Commun*. 2018;33(2):139-147. doi: 10.1080/10410236.2016.1250189. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
289. Duarte C, Gilbert P, Stalker C, et al. Effect van het toevoegen van een compassiegerichte interventie op emotie, eten en gewichtsuitkomsten in een commercieel gewichtsbeheersingsprogramma. *J Health Psychol*. 2021;26(10):1700-1715. doi: 10.1177/1359105319890019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
290. Salemonsens E, Hansen BS, Fjørland G, Holm AL. Healthy life centre participants' perceptions of living with overweight or obesity and seeking help for a perceived "wrong" lifestyle - a qualitative interview study. *BMC Obes*. 2018;5(1):42. doi: 10.1186/s40608-018-0218-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
291. Carter A, Gilbert P, Kirby JN. Compassion-focused therapy for body weight shame: A mixed methods pilot trial. *Clin Psychol Psychother*. 2021;28(1):93-108. doi: 10.1002/cpp.2488. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
292. Thøgersen-Ntoumani C, Dodos LA, Stenling A, Ntoumanis N. Does self-compassion help to deal with dietary lapses among overweight and obese adults who pursue weight-loss goals? *Br J Health Psychol*. 2021;26(3):767-788. doi: 10.1111/bjhp.12499. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
293. Duarte C, Matos M, Stubbs RJ, et al. The impact of shame, self-criticism and social rank on eating behaviours in overweight and obese women participating in a weight management programme. *PLoS One*. 2017;12(1):e0167571. doi: 10.1371/journal.pone.0167571. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
294. Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, et al. The power of food scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*. 2009;53(1):114-118. doi: 10.1016/j.appet.2009.05.016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
295. Keirns NG, Stout ME, Smith CE, et al. Mindful acceptance, not awareness, associated with lower food susceptibility. *Eat Weight Disord EWD*. 2022;27(4):1481-1489. doi: 10.1007/s40519-021-01288-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
296. Carrillo A, Feig EH, Harnedy LE, et al. The role of positive psychological constructs in diet and eating behavior among people with metabolic syndrome: Een kwalitatieve studie. *Health Psychol Open*. 2022;9(1):20551029211055264. doi: 10.1177/20551029211055264. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

297. Mathews EH, Liebenberg L. A Practical quantification of blood glucose production due to high-level chronic stress. *Stress Health*. 2012;28(4):327-332. doi: 10.1002/smi.2415. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
298. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*. 2001;2(4):282-286. doi: 10.1093/embo-reports/kve071. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
299. Linares-García L, Cárdenas-Barragán ME, Hernández-Ceballos W, et al. Bacteriële en schimmel darmdysbiose en *Clostridium difficile* in COVID-19: Een overzicht. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(4):285-298. doi: 10.1097/MCG.000000001669. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
300. Ceccarelli G, Borrazzo C, Pinacchio C, et al. Orale bacteriotherapie bij patiënten met COVID-19: Een retrospectieve cohortstudie. *Front Nutr*. 2021;7:613928. doi: 10.3389/fnut.2020.613928. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
301. Liu F, Ye S, Zhu X, et al. Gastro-intestinale verstoring en effect van fecale microbiota transplantatie bij ontslagen COVID-19 patiënten. *J Med Case Rep*. 2021;15:60. doi: 10.1186/s13256-020-02583-7. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
302. Wischmeyer PE, Tang H, Ren Y, et al. Daily *Lactobacillus* probiotic versus placebo in COVID-19-exposed household contacts (PROTECT-EHC): Een gerandomiseerde klinische studie. 2022:21268275. Gepubliceerd online 5 januari 2022. doi: 10.1101/2022.01.04.21268275. [CrossRef] [Google Scholar].
303. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotica en de darmmicrobiota. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4212-4218. doi: 10.1172/JCI72333. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
304. Calderón-Parra J, Muiño-Miguez A, Bendala-Estrada AD, et al. Ongepast antibioticagebruik in het COVID-19 tijdperk: Factoren geassocieerd met ongepast voorschrijven en secundaire complicaties. Analyse van het register SEMI-COVID. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251340. doi: 10.1371/journal.pone.0251340. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
305. Llor C, Ouchi D, Giner-Soriano M, García-Sangenís A, Bjerrum L, Morros R. Correlation between previous antibiotic exposure and COVID-19 severity. Een cohortstudie op bevolkingsniveau. *Antibiotica*. 2021;10(11):1364. doi: 10.3390/antibiotics10111364. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
306. Evans A, Banks K, Jennings R, et al. Increasing access to healthful foods: A qualitative study with residents of low-income communities. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2015;12(suppl 1):S5. doi: 10.1186/1479-5868-12-S1-S5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
307. Thow AM, Jan S, Leeder S, Swinburn B. The effect of fiscal policy on diet, obesity and chronic disease: A systematic review. *Bull World Health Organ*. 2010;88(8):609-614. doi: 10.2471/BLT.09.070987. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

308. Kondo MC, Fluehr JM, McKeon T, Branas CC. Urban green space and its impact on human health. *Int J Environ Res Publ Health*. 2018;15(3):445. doi: 10.3390/ijerph15030445. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
309. Pasanen TP, White MP, Wheeler BW, Garrett JK, Elliott LR. Neighbourhood blue space, health and wellbeing: the mediating role of different types of physical activity. *Environ Int*. 2019;131:105016. doi: 10.1016/j.envint.2019.105016. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
310. Goodman A, Sahlqvist S, Ogilvie D. New walking and cycling routes and increased physical activity: one- and 2-year findings from the UK iConnect study. *Am J Publ Health*. 2014;104(9):e38-e46. doi: 10.2105/AJPH.2014.302059. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
311. Kärmeniemi M, Lankila T, Ikäheimo T, Koivumaa-Honkanen H, Korpelainen R. The built environment as a determinant of physical activity: A systematic review of longitudinal studies and natural experiments. *Ann Behav Med*. 2018;52(3):239-251. doi: 10.1093/abm/kax043. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
312. Rix G, Bernay R. Een onderzoek naar de effecten van mindfulness op vijf basisscholen in Nieuw-Zeeland. *Teach Work*. 2014;11(2):201-220. doi: 10.24135/teacherswork.v11i2.69. [CrossRef] [Google Scholar].
313. Islam MS, Kamal AHM, Kabir A, et al. COVID-19 vaccin geruchten en samenzweringstheorieën: The need for cognitive inoculation against misinformation to improve vaccine adherence. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251605. doi: 10.1371/journal.pone.0251605. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
314. Hornik R, Kikut A, Jesch E, Woko C, Siegel L, Kim K. Association of COVID-19 misinformation with face mask wearing and social distancing in a nationally representative US sample. *Health Commun*. 2021;36(1):6-14. doi: 10.1080/10410236.2020.1847437. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
315. Kim HK, Tandoc EC. Gevolgen van online desinformatie op COVID-19: Two potential pathways and disparity by eHealth literacy. *Front Psychol*. 2022;13:783909. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2022.783909> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
316. Eyler AA, Brownson RC, 'The power of policy to improve health'. in: Eyler AA, Chiqui JF. (eds), *Preventie, beleid en volksgezondheid*. 2016. DOI: 10.1093/med/9780190224653.003.0001
10.1093/med/9780190224653.003.0001 [CrossRef] [CrossRef] [Google Scholar].
317. Ferrarini T, Nelson K, Sjöberg O. Decomposing the effect of social policies on population health and inequalities: Een empirisch voorbeeld van werkloosheidsuitkeringen. *Scand J Publ Health*. 2014;42(7):635-642. doi: 10.1177/1403494814546349. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
318. Schildpad A, Bezruchka S. Population health and paid parental leave: What the United States can learn from two decades of research. *Healthcare*. 2016;4(2):30. doi: 10.3390/healthcare4020030. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

319. Lenhart O. The impact of minimum wages on population health: evidence from 24 OECD countries. *Eur J Health Econ.* 2017;18(8):1031-1039. doi: 10.1007/s10198-016-0847-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
320. Bloom DE, Khoury A, Subbaraman R. The promise and peril of universal health care. *Science.* 2018;361(6404):eaat9644. doi: 10.1126/science.aat9644. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
321. Deschenes O. Environmental Regulations and Labor Markets. Bonn, Duitsland: IZA World Labor. Published online; 2018. doi: 10.15185/iza-wol.22.v2. [CrossRef] [Google Scholar].
322. Duflo E, Dupas P, Kremer M. The Impact of Free Secondary Education: Experimental Evidence from Ghana. Universiteit van Chicago, Becker Friedman Institute for Economics. 2021; Working Paper No. 2021-73. doi: 10.3386/w28937. [CrossRef] [Google Scholar].
323. SFM C, Van Cauwenberg J, Maenhout L, Cardon G, Lambert EV, Van Dyck D. Inequality in physical activity, global trends by income inequality and gender in adults. *Int J Behav Nutr Phys Activ.* 2020;17(1):142. doi: 10.1186/s12966-020-01039-x. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
324. Siddiqi F, Salam RA, Lassi ZS, Das JK. The intertwined relationship between malnutrition and poverty. *Front Public Health.* 2020;8:453. doi: 10.3389/fpubh.2020.00453. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
325. Vilar-Compte M, Burrola-Méndez S, Lozano-Marrufo A, et al. Urban poverty and nutrition challenges associated with accessibility to a healthy diet: A global systematic literature review. *Int J Equity Health.* 2021;20(1):40. doi: 10.1186/s12939-020-01330-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
326. Andrea SB, Messer LC, Marino M, Goodman JM, Boone-Heinonen J. The tipping point: Could increasing the subminimum wage reduce poverty-related antenatal stressors in U.S. women? *Ann Epidemiol.* 2020;45:47-53. e6. doi: 10.1016/j.annepidem.2020.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
327. Muehlenbein MP. Human-wildlife contact and emerging infectious diseases. *Hum-Environ Interact.* 2012;1:79-94. doi: 10.1007/978-94-007-4780-7_4. [CrossRef] [Google Scholar].
328. Jones BA, Grace D, Kock R, et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(21):8399-8404. doi: 10.1073/pnas.1208059110. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
329. Neiderud CJ. How urbanization affects the epidemiology of emerging infectious diseases. *Infect Ecol Epidemiol.* 2015;5:27060. doi: 10.3402/iee.v5.27060. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
330. Gibb R, Redding DW, Chin KQ, et al. Zoonotic host diversity increases in human-dominated ecosystems. *Nature.* 2020;584(7821):398-402. doi: 10.1038/s41586-020-2562-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

331. Bernstein AS, Ando AW, Loch-Temzelides T, et al. The costs and benefits of primary prevention of zoonotic pandemics. *Sci Adv.* 2022;8(5):eabl4183. doi: 10.1126/sciadv.abl4183. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
332. Swift L, Hunter PR, Lees AC, Bell DJ. Wildlife trade and the emergence of infectious diseases. *EcoHealth.* 2007;4(1):25. doi: 10.1007/s10393-006-0076-y. [CrossRef] [Google Scholar].
333. McNamara J, Robinson EJZ, Abernethy K, et al. COVID-19, systemic crisis, and possible implications for the wild meat trade in Sub-Saharan Africa. *Environ Resour Econ.* 2020;76(4):1045-1066. doi: 10.1007/s10640-020-00474-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
334. Institute of Medicine (VS) . Forum over microbiële bedreigingen. In: Knobler S, Mahmoud A, Lemon S, et al., eds. *The Impact of Globalization on Infectious Disease Emergence and Control: Exploring the Consequences and Opportunities: Samenvatting van de workshop.* Washington (DC): National Academies Press (VS); 2006. Samenvatting en beoordeling. Beschikbaar op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56579/> [PubMed] [Google Scholar].
335. Farzanegan MR, Feizi M, Gholipour HF. Globalization and the outbreak of COVID-19: Een empirische analyse. *J Risk Financ Manag.* 2021;14(3):105. doi: 10.3390/jrfm14030105. [CrossRef] [Google Scholar].
336. Funakoshi K, Uchida T. Studies over de fysiologische en ecologische aanpassing van gematigde insectenetende vleermuizen: III. Annual activity of the Japanese house-dwelling bat, *Pipistrellus abramus*. *J Fac Agric Kyushu Univ.* 1978;23(1/2):95-115. doi: 10.5109/23682. [CrossRef] [Google Scholar].
337. Benedict RA, Benedict SK, Howell DL. Use of buildings by Indiana bats (*Myotis sodalis*) and other bats in south-central Iowa. *Am Midl Nat.* 2017;178(1):29-35. doi: 10.1674/0003-0031-178.1.29. [CrossRef] [Google Scholar].
338. Wilkinson DA, Marshall JC, French NP, Hayman DTS. Habitat fragmentation, biodiversity loss and the risk of novel infectious disease emergence. *J R Soc Interface.* 2018;15(149):20180403. doi: 10.1098/rsif.2018.0403. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
339. Bloomfield LSP, McIntosh TL, Lambin EF. Habitat fragmentation, livelihood behaviors, and contact between people and nonhuman primates in Africa. *Landsc Ecol.* 2020;35(4):985-1000. doi: 10.1007/s10980-020-00995-w. [CrossRef] [Google Scholar].
340. Royce K, Fu F. Mathematically modeling spillovers of an emerging infectious zoonosis with an intermediate host. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237780. doi: 10.1371/journal.pone.0237780. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
341. Zhao J, Cui W, Tian B. The potential intermediate hosts for SARS-CoV-2. *Front Microbiol.* 2020;11:580137. doi: 10.3389/fmicb.2020.580137. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

342. Everard M, Johnston P, Santillo D, Staddon C. The role of ecosystems in mitigation and management of Covid-19 and other zoonoses. *Environ Sci Pol.* 2020;111:7-17. doi: 10.1016/j.envsci.2020.05.017. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
343. Platto S, Zhou J, Wang Y, Wang H, Carafoli E. Biodiversity loss and COVID-19 pandemic: The role of bats in the origin and the spreading of the disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:2-13. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.028. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
344. Walzer C. COVID-19 and the curse of piecemeal perspectives. *Front Vet Sci.* 2020;7:582983. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fvets.2020.582983> [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
345. IOM (Institute of Medicine) en NRC (National Research Council) . Achieving sustainable global capacity for surveillance and response to emerging diseases of zoonotic origin. In Keusch GT, Pappaioanou M, Gonzalez MC, et al. eds. *Sustaining Global Surveillance and Response to Emerging Zoonotic Diseases.* Washington (DC): National Academies Press (VS); 2009. Beschikbaar op: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215317/> doi: 10.17226/12625. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
346. Zinsstag J, Utzinger J, Probst-Hensch N, Shan L, Zhou XN. Towards integrated surveillance-response systems for the prevention of future pandemics. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):140. doi: 10.1186/s40249-020-00757-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].