Universiteit Leiden
The Netherlands

Integrating lifestyle medicine in clinical care

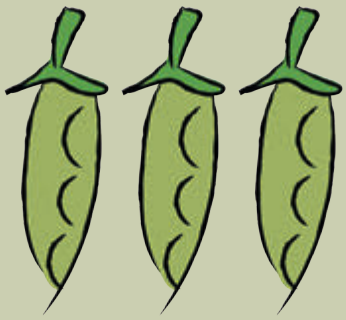
Frel, D.L. de

Citation
Frel, D. L. de. (2024, December 11). *Integrating lifestyle medicine in clinical care*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/4172052

Version:	Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/4172052

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

PART I: THE RELEVANCE OF LIFESTYLE MEDICINE IN HEALTHCARE



CHAPTER 3

Het immuunsysteem en samenhangende ziekten

Daan L. de Frel, Willem A. Dik, Pieter J.M. Leenen

Handboek leefstijlgeneeskunde, hoofdstuk 11, 2022

Het immuunsysteem in het kort

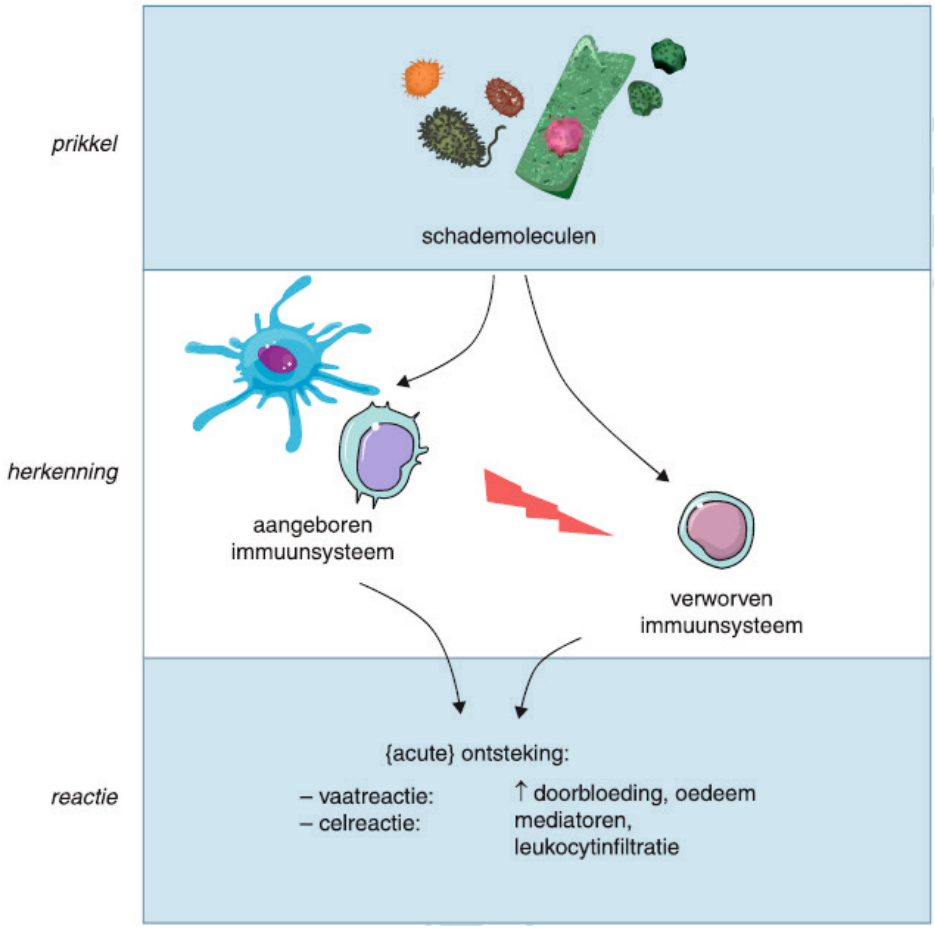
Het immuunsysteem: Wat is het en wat doet het?

De primaire functie van het immuunsysteem (afweersysteem) is om ons te beschermen tegen infecties en tumoren. Maar het doet meer. Het immuunsysteem reageert op verstoringen van de homeostase door invloeden van buiten of binnen het lichaam. Het neutraliseert oorzaken van verstorende prikkels en herstelt het natuurlijke evenwicht. Hierbij werkt het immuunsysteem nauw samen met het endocriene en het neurale systeem. Het immuunsysteem houdt zo een dynamisch evenwicht in stand. De potentie van het immuunsysteem is zo groot en sterk dat er veel controlemechanismen nodig zijn om te zorgen dat de respons niet buiten proportie is. Een reactie van immuunsysteem is steeds als 'gas geven met de rem erop'.

Activering van het immuunsysteem uit zich als ontsteking (inflammatie) (Figuur 1). Het immuunsysteem zet een ontstekingsreactie in gang als het lichaamsvreemde of lichaamseigen moleculen herkent die vrijkomen bij infectie of schade, en die onder normale omstandigheden niet zichtbaar zijn voor het immuunsysteem. Het aangeboren (Eng.: 'innate') immuunsysteem reageert hierbij als eerste (Box 1). Dit initieert en versterkt de reactie van het aangedane weefsel. Hierop volgt een acute ontstekingsreactie die herkenbaar is aan een respons van de vaatwand, de productie van ontstekingsmediatoren en de infiltratie van leukocyten vanuit de bloedbaan. Daarnaast activeren cellen van het aangeboren immuunsysteem in de lymfeklieren ook de lymfocyten van het verworven (adaptieve) immuunsysteem (Box 1). De lymfocyten, die de schademoleculen kunnen herkennen, vermeerderen zich vervolgens. Bij een voldoende aantal kunnen zij bijdragen aan de reactie op de initiële prikkel.

Box 1 Opbouw van het immuunsysteem

Het aangeboren en verworven deel van het immuunsysteem bestaan uit cellen en uit moleculen die vrij voorkomen in het bloed en in de weefsels (voor een overzicht zie tabel box 1). Het aangeboren immuunsysteem reageert als eerste op een schadeprikkel, het verworven systeem volgt. Cellen van het aangeboren immuunsysteem herkennen schademoleculen met receptoren die voor iedereen gelijk zijn. Deze receptoren hebben een brede specificiteit en herkennen patronen die vaak voorkomen op zowel micro-organismen als op eigen moleculen. Dit is anders bij het verworven immuunsysteem. De receptoren van de B- en T-lymfocyten warden bij de vorming in het beenmerg (B-cellen) en in de thymus (T-cellen) uniek samengesteld. Ze verschillen dus per cel. De diversiteit van receptoren van B- en T-cellen is daarom veel groter dan die van de cellen van het aangeboren systeem. Er zijn lymfocyten die bijvoorbeeld micro-organismen kunnen herkennen waarmee we nog nooit in contact zijn geweest. Dit is mogelijk doordat receptoren willekeurig worden samengesteld, en er zoveel verschillende worden geproduceerd dat er altijd wel cellen zijn met receptoren die onbekende moleculen herkennen. Deze grote diversiteit heeft als nadeel dat het aantal lymfocyten met een bepaalde specificiteit in eerste instantie erg beperkt is. Deze cellen moeten zich dus eerst vermeerderen. Een adequate reactie van het verworven immuunsysteem op een verstorende prikkel kost daarom tijd.



Figuur 1. Herkenning van schademoleculen door cellen van het aangeboren en het verworven immuunsysteem vormt de basis van en ontstekingsreactie. (Bron: figuur samengesteld met elementen die beschikbaar zijn gesteld door Servier Medical Art)

Een ontstekingsreactie kan vele vormen aannemen, afhankelijk van de intensiteit en de duur van de prikkel. Een sterke prikkel leidt tot een systemische reactie, zoals koorts. De prikkel wordt langdurig, als het systeem onvoldoende in staat is om de oorzaak weg te nemen. Dan wordt een ontsteking chronisch. Ongunstige leefstijlfactoren zijn een prikkel voor zogenoemde laaggradige, chronische ontsteking.

B- en T-lymfocyten herkennen zelf schademoleculen op verschillende manieren. B-lymfocyten hebben immunoglobulinen als receptoren op het celoppervlak, en binden daarmee vrije intacte antigenen. Na activatie in de lymfeklieren of andere lymfoïde organen, zoals de milt, delen de B-cellen sterk. Ze ontwikkelen zich tot plasmacellen die in grote hoeveelheden immunoglobulinen (antistoffen) uitscheiden. Dit wordt humorale immuniteit genoemd. Ook de

eerste activatie van T-lymfocyten, gevolgd door celdeling, vindt plaats in de lymfoïde organen. T-lymfocyten daarentegen herkennen alleen fragmenten van antigenen, vrijwel altijd eiwitten, gebonden aan HLA-moleculen op het oppervlak van antigeen-presenterende cellen. Dit is cellulaire immuniteit. B- en T-lymfocyten migreren voortdurend tussen de lymfeklieren, de lymfe en de bloedbaan om de kans op herkenning van het antigeen waarvoor ze specifiek zijn zo groot mogelijk te maken.

Er zijn diverse typen T-lymfocyten met verschillende functies, waaronder T-helpercellen (CD4+) die de activiteit van immuun- en weefselcellen stimuleren door de productie van cytokinen. Ze vormen het hart van de immuunrespons. Box 2 geeft een overzicht van de belangrijkste stappen en cellen die betrokken zijn bij een effectieve eerste immuunrespons tegen, in dit geval, een virus.

Box 2 Verloop van de immuunrespons die volgt op het eerste contact met een antigeen

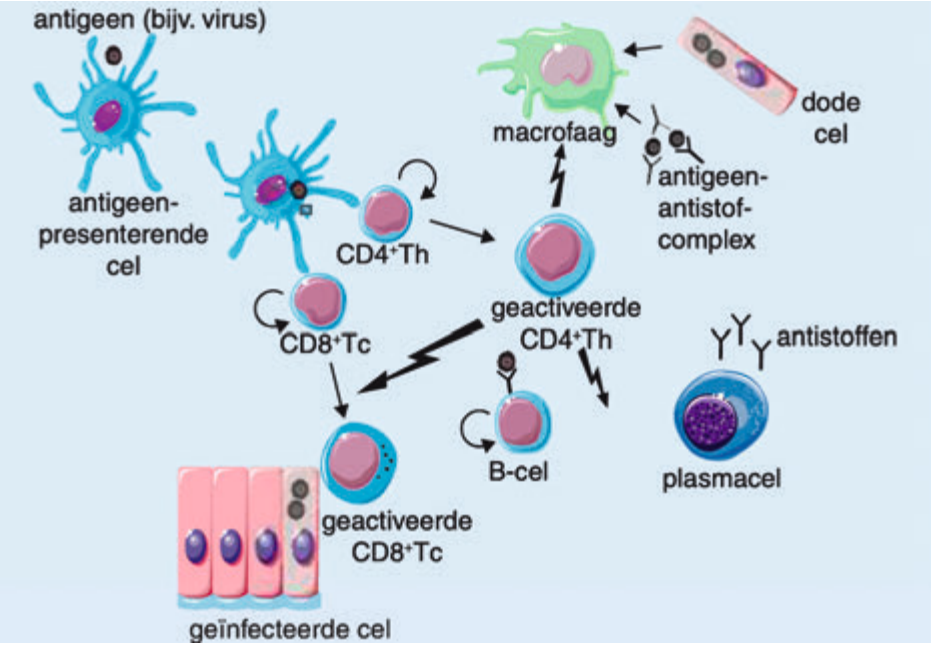
Een antigeen-presenterende cel neemt een antigeen, bijvoorbeeld een virus, op en breekt dit af. Vervolgens presenteert de antigeen-presenterende cel fragmenten van het virus aan CD4+T-helper (Th)- en CD8+ cytotoxische T-lymfocyten (Tc) in de lymfoïde organen. De T-cellen die deze fragmenten herkennen, worden hierdoor geactiveerd en gaan delen. Geactiveerde T-helpercellen staan centraal in de immuunrespons, omdat ze de ontwikkeling van geactiveerde cytotoxische T-cellen en B-cellen ondersteunen. Cytotoxische T-cellen herkennen en doden virus-geïnfecteerde cellen. Na activatie ontwikkelen B-cellen zich tot antistof-producerende plasmacellen. Daarnaast activeren T-helpercellen ook macrofagen die dode cellen en immuuncomplexen opruimen.

De T-helpercelpopulatie kent verschillende subtypen met verschillende cytokine profielen; Th1-, Th2- en Th17-cellen zijn de belangrijkste. Ze stimuleren de afweer tegen virussen, parasieten en extracellulaire bacteriën door cellen te activeren van zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem. Cytotoxische T-lymfocyten (CD8+) kunnen na activatie andere cellen doden, bijvoorbeeld als ze met virus zijn geïnfecteerd. Daarnaast zijn er CD4+ of cos+regulatoire T-cellen die de activiteit van cellen van het aangeboren en het verworven systeem remmen. Doordat populaties van langlevende B- en T-geheugencellen zijn gemaakt bij eerder contact met het antigeen kan het verworven immuunsysteem sneller reageren bij hernieuwd contact. Vaccinaties zijn op dit principe gebaseerd.

De respons van het immuunsysteem op een prikkel, bijvoorbeeld een infectie, is afhankelijk van veel verschillende factoren. Naast de aard en sterkte van de prikkel en het eventueel aanwezige geheugen hiervoor, heeft ook het weefsel waarin de prikkel optreedt een grote invloed op de respons. Dit hangt samen met de verschillen in celtypen en de betrokken receptoren die de prikkels signaleren. Bij weefsels die direct contact hebben met de buitenwereld, zoals de huid en de darm, is ook het microbioom belangrijk bij het afstemmen van de immuunrespons. Er is dus altijd sprake van een gebalanceerde reactie op een schadeprikkel. Eerst worden vooral pro-inflammatoire mechanismen geactiveerd, vervolgens ook anti-inflammatoire.

Tabel box 1 De belangrijkste cellulaire en moleculaire elementen van het immuunsysteem

	aangeboren	**verworven**
cellen	weefselcellen macrofagen dendritische cellen mestcellen granulocyten: • neutrofiel • eosinofiel • basofiel naturalkillercellen (NK-cellen) trombocyten	B-lymfocyten plasmacellen T-lymfocyten: • T helper-1-cellen (Thl) • T helper-2-cellen (Th2) • T helper-17-cellen (Thl 7) CD4+ regulatoire T-cellen (Treg) cos+cytotoxische T-cellen cos+ regulatoire T-cellen
moleculen	complementeiwitten aminozuurderivaten, bijv. histamine microbicide moleculen, bijv. • zuurstofradicalen • stikstofoxide • anti-microbiele peptide arachidonzuurderivaten, bijv. prostaglandine E2 cytokinen, bijv.TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IFN- , IFN-a acutefase-eiwitten, bijv. C-reactief eiwit (CRP)	immunoglobulinen (antistof fen): IgM, IgG, IgA, IgE cytokinen, b.v. IFN-y, IL-4, IL-10, IL-17, TNF



(Bron: figuur samengesteld met elementen die beschikbaar zijn gesteld door Servier Medical Art)

Tabel 1 Aandoeningen als gevolg van ontregeling van het immuunsysteem

	aandoening
hyperreactiviteit	allergie auto-immuniteit auto-inflammatie
verminderde reactiviteit (immuundeficiëntie)	infectie maligniteit
ontregelde celdeling	leukemie lymfoom

Ontregeling van het immuunsysteem

Het immuunsysteem functioneert optimaal als het minimaal actief is, maar hyperalert reageert op verstoringen van de homeostase. Helaas is dat niet altijd het geval. Veel aandoeningen zijn toe te schrijven aan disregulatie van het immuunsysteem (zie tabel 1). Als het immuunsysteem reageert tegen onschuldige antigenen van buiten het lichaam is sprake van allergie. Het meest bekend is de atopische allergische reactie, zoals tegen huisstofmijt of berkenpollen, waarbij IgE en mestcellen een ontstekingsreactie op gang brengen. Wanneer een reactie van het verworven immuunsysteem is gericht tegen lichaamseigen moleculen, spreken we van auto-immuniteit. Dit is het geval bij bijvoorbeeld diabetes mellitus type 1 of reumatoïde artritis. Auto-inflammatoire aandoeningen kenmerken zich door een overreactie van het aangeboren immuunsysteem. Vaak wordt dit veroorzaakt door een genetisch defect in een receptor die schademoleculen herkent of in de intracellulaire signalering die hierdoor wordt aangezet. Ook chronische stimulatie van cellen van het aangeboren immuunsysteem door metabole ontregeling kan als auto-inflammatie worden beschouwd. Door de nauwe samenwerking tussen het aangeboren en verworven immuunsysteem is het soms moeilijk te achterhalen wat de primaire oorzaak van een ontregeling is die leidt tot chronische ontsteking. In alle gevallen van hyperreactiviteit van het immuunsysteem is sprake van onvoldoende demping, dus een tekortschietende regulatie.

Immuundeficiëntie is een verminderde activiteit van het immuunsysteem. Dit kan voorkomen in alle elementen van het immuunsysteem. Bij immuundeficiëntie neemt de weerstand tegen infecties en maligniteiten af. Genetische defecten, aangeboren of later verkregen, zijn vaak de oorzaak. Een voorbeeld van het laatste is een hiv-infectie, waarbij de CD4+ T-helpercellen verloren gaan.

Celdeling speelt een belangrijke rol bij de functie van het immuunsysteem. Cellen van met name het aangeboren systeem hebben in het algemeen een beperkte levensduur, en deling is essentieel voor een respons van het verworven systeem. Ontregelde deling van cellen van het immuunsysteem kan leiden tot leukemie of lymfoom. Bij leukemie leidt dit tot een ophoping van cellen in beenmerg en bloed, bij lymfoom met name in de lymfoïde organen. In beide gevallen onttrekken immuuncellen zich aan de normale regulatie van celdeling.

Immunologische verschillen tussen mensen

Het is een open deur om te stellen dat mensen verschillend zijn, ook immunologisch. Toch is het, in het kader van leefstijl, de moeite waard om te kijken naar de aard van deze verschillen. Een grote genetische diversiteit maakt dat we zijn toegerust met verschillende HLA-moleculen. Die presenteren fragmenten van antigenen aan T-lymfocyten. HLA-moleculen worden ook wel transplantatieantigenen genoemd, omdat verschillen in deze moleculen afstoting van een transplantaat kunnen veroorzaken. De HLA-diversiteit betekent dat elk individu verschilt in zijn vermogen om weerstand te bieden tegen bepaalde pathogenen. Het hangt namelijk af van de mate waarin ze fragmenten van deze pathogenen goed of juist minder goed kunnen presenteren (Matzaraki et al. 2017). Ook bepalen verschillen in HLA in belangrijke mate de gevoeligheid voor bepaalde (auto-) immuunziekten. Verschillen in HLA-constitutie zijn dus, samen met verschillen in eerder opgebouwd immunologisch geheugen, cruciaal voor de respons van het verworven immuunsysteem.

Ook de respons van het aangeboren immuunsysteem verschilt tussen individuen wat betreft sterkte en reactiesnelheid (Bekkering et al. 2021). Genetische verschillen spelen hierbij een beperkte rol, en deze hebben vooral betrekking op de receptoren die schademoleculen herkennen en de hierop volgende intracellulaire signalering. Belangrijker zijn de zogenoemde epigenetische verschillen tussen individuen. De epigenetische status van genen bepaalt de mate waarin deze kunnen worden vertaald in eiwitproducten. Die status is vastgelegd door moleculaire aanpassingen van DNA en histoneiwitten op de betreffende loci in het genoom. Die epigenetische veranderingen zijn dynamisch en worden sterk beïnvloed door leeftijd en leefstijl. Blootstelling van cellen van het aangeboren immuunsysteem aan omgevingsfactoren, zoals celwandbestanddelen van micro organismen maar ook componenten van een westers dieet, kan leiden tot een sterkere of juist een verminderde respons bij een volgend contact. De eerste situatie wordt getrainde aangeboren immuniteit ('trained innate immunity') genoemd, de tweede tolerantie. Bij getrainde aangeboren immuniteit vinden de veranderde responsen niet alleen plaats in de cellen in de perifere weefsels, maar al op het niveau van de voorlopercellen in het beenmerg (Bekkering et al. 2021).

Leefstijlfactoren, immunologische veroudering en ontsteking

Leefstijlfactoren hebben een grote invloed op de epigenetische constitutie van cellen van het aangeboren en het verworven afweersysteem. Ze bepalen in belangrijke mate de reactie van het immuunsysteem op prikkels. Metabole onbalans, bijvoorbeeld door overmatige calorie-inname, geeft niet alleen cellulaire stress en schade in vetcellen, maar ook epigenetische veranderingen in cellen van het afweersysteem. Samen leidt dit dan weer tot laaggradige ontsteking, zogenoemde meta-inflammatie (Christ et al. 2019).

Ook veroudering gaat gepaard met toenemende weefselschade en epigenetische veranderingen. Dit leidt tot toename van ontstekingparameters, zoals IL-6 en andere

cytokinen, ook bekend als inflammaging. Daarnaast geeft veroudering ook zogenoemde immunosenescence, dit wil zeggen dat activering van verworven immuunresponsen is verminderd. Inflammaging en immunosenescence hangen met elkaar samen, al zijn de mechanismen hiervan nog niet heel duidelijk.

Aan de hand van veranderingen in de epigenetische status van het DNA van leukocyten kan een inschatting worden gemaakt van de biologische leeftijd. Behalve de socioeconomische status bepalen leefstijlfactoren, waaronder obesitas, alcoholconsumptie en roken de epigenetische conditie (Fiorito et al. 2019).

Leefstijlziekten, zoals hart- en vaatziekten, obesitas en diabetes type 2, zijn sterk geassocieerd met de leeftijd. Deze aandoeningen hebben kenmerken die passen bij een versnelde immunologische veroudering, zoals een hogere systemische inflammatoire status en een slechtere respons op vaccinatie (Christ et al. 2019). Op detailniveau zijn er echter wel verschillen tussen bijvoorbeeld de immunologische processen in vetweefsel bij ouderen en bij mensen met obesitas (Lee en Dixit 2020).

Leefstijlfactoren en het immuunsysteem

Omgeving: de hygiënehypothese

Sinds de laatste decennia van de vorige eeuw is de incidentie van allergische/atopische aan doeningen (zoals hooikoorts, allergisch astma, atopische dermatitis) en auto-immuunziekten (zoals diabetes mellitus type 1 en multipele sclerose) in geïndustrialiseerde landen zeer sterk toegenomen. In diezelfde periode nam de frequentie van infectieziekten sterk af (Bach 2018). Dit is een sterke aanwijzing dat veranderingen in de leefomgeving in grote mate kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van immuunziekten. Immers, de relatief korte tijdspanne waarin de toename van deze immuunziekten is opgetreden sluit de bijdrage van een verandering in een genetische component feitelijk uit. Op basis van verschillende waarnemingen uit epidemiologische studies is de aanname dat verminderd contact met micro-organismen op vroege kindertijd de kans op allergische ziekte verhoogt. Dit staat bekend als de hygienehypothese (Pfefferle et al. 2021). Verschillen in de vroege ontwikkeling en samenstelling van het intestinale microbioom (darmmicrobioom) spelen hier naar alle waarschijnlijkheid een rol bij. De hygienehypothese zou mogelijk ook de toegenomen incidentie van auto-immuunziekten kunnen verklaren (Bach 2018).

Interactie van het ontwikkelende immuunsysteem met micro-organismen is cruciaal voor optimale ontwikkeling en functioneren ervan. Omgevingsfactoren zoals infectie, voeding, blootstelling aan antibiotica, of het type bevalling (vaginaal vs. keizersnede) beïnvloeden de samenstelling van het microbioom op vroege kinderleeftijd. Daarmee kunnen ze resulteren in een verstoorde immuunbalans. (Stiemsma et al. 2015). Door toegenomen hygiëne in geïndustrialiseerde landen komt een aantal organismen zoals parasitaire wormen (helminthen)

vrijwel niet meer voor in onze darmen. De exacte betekenis hiervan is nog onduidelijk, al is het opmerkelijk dat zo'n ingrijpende verandering in het microbioom samenvalt met het een verhoogde incidentie van immuunziekten. De verstoorde immuunbalans omvat een disbalans in het T-helpersysteem, verstoorde ontwikkeling en functionaliteit van immuunsuppressieve T-lymfocyten (regulatoire T-lymfocyten (Treg)) en andere immuuncellen zoals innate lymfoide cellen (ILC) en naturalkillercellen (NK-cellen) (Garn et al. 2021). Volgens de hygienehypothese vormt de ontstane immunologische disbalans de basis voor de reactiviteit tegen normaliter onschadelijke exogene moleculen bij allergie of tegen lichaamseigen moleculen bij auto-immuunziekte.

Voeding en immuunfunctie

De darm bevat ongeveer de helft van alle immuuncellen van zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem in het lichaam. Dit geeft al aan dat er een nauwe interactie is tussen darmfunctie, voeding en het immuunsysteem. Die wisselwerking beperkt zich niet tot de darm alleen, maar heeft ook systemische consequenties. Wat we eten, zowel macronutriënten (koolhydraten, vetten en eiwitten) als micronutriënten (vitaminen, mineralen) beïnvloedt het immuunsysteem (Lee en Dixit 2020). Vitaminen A en D hebben belangrijke immuun modulerende effecten, die voor sommige aspecten stimulerend, voor andere juist remmend zijn (Gombart et al. 2020). Voedingsstoffen hebben zowel een direct als een indirect effect op het immuunsysteem. Het westers dieet, en met name overconsumptie, stimuleert de eerdergenoemde getrainde aangeboren immuniteit (Bekkering et al. 2021) en draagt bij aan meta-inflammatie. Beperking van calorie-inname en een ketogeen dieet stimuleren vetverbranding waarbij in de lever zogenoemde ketonlichamen worden geproduceerd, zoals acetoacetaat en het afgeleide beta-hydroxyboterzuur. Ketonen remmen immuunactivatie en chronische ontsteking (Wilhelm et al. 2021). Daarnaast bepalen voedingsstoffen ook de samenstelling van het microbioom in de darm, die weer samenhangt met de respons van het immuunsysteem. Veel ziekten, maar ook gewone veroudering, zijn geassocieerd met een veranderde samenstelling van het microbioom (Malard et al. 2021). Bewaren of herstellen van het microbioomevenwicht is daarom immunologisch belangrijk. Dit kan door consumptie van pre- of probiotica, of in experimentele therapieën door fecale microbioom- of poeptransplantatie. Vezels in de voeding worden niet door de darm opgenomen, maar hebben een grote invloed op de samenstelling van het microbioom. Dit zet vezels namelijk om in onder andere korteketenvetzuren met een ontstekingsremmende werking.

Voeding en het microbioom hebben een belangrijk effect op de barrièrefunctie van de darm (Farré et al. 2020). Bij vermindering van deze functie (de zogenoemde 'lekke darm') komen bacteriën en fragmenten hiervan in de circulatie. Dit activeert macrofagen in darm, lever en milt en stimuleert zo systemische ontsteking (Gonzalez et al. 2019). Daarnaast worden ook grotere moleculen uit het voedsel opgenomen, wat de immunologische tolerantie tegen voedselbestanddelen doorbreekt, en zo kan leiden tot allergie. Recent onderzoek stelt dat ook auto-immuun- en andere chronische aandoeningen zoals obesitas, diabetes en psychiatrische ziektebeelden samenhangen met een deficiënte darmbarrièrefunctie (Akdis 2021).

Bij zwangerschap speelt het voedingspatroon van de aanstaande moeder al een rol bij de opbouw van het immuunsysteem van het kind. Via de placenta zijn ook al IgG antistoffen overgedragen. De samenstelling van de voeding in de eerste levensfase is essentieel voor een optimaal immuun evenwicht. Diverse componenten in borstvoeding zorgen ervoor dat in het algemeen ontsteking wordt geremd, wat bijdraagt aan een optimale darm barrière (Nolan et al. 2019). Daarnaast is het IgA in de moedermelk en de overdracht van micro-organismen belangrijk voor de vorming een stabiel microbioom (Jennewein et al. 2017).

Beweging

Naast de positieve effecten van beweging genoemd in hoofdstuk 13 heeft bewegen ook invloed op het immuunsysteem. Fysieke inactiviteit hangt samen met viscerale vetstapeling, verhoogde ontstekingswaarden en een verhoogd risico op infectie (Da Luz Scheffer et al. 2020). Regelmatig bewegen, daarentegen, verlaagt de chronische (over)activatie van het immuunsysteem. Hier hoef je in de praktijk niks van te merken maar het heeft wel degelijk effect. Een verminderde overactivatie van het immuunsysteem verlaagt bijvoorbeeld de kans op het krijgen van een virale of bacteriële infectie (Da Luz Scheffer et al. 2020; Campbell en Turner et al. 2018). Hierbij spelen een verbeterde immunosurveillance en immunocompetence een rol. Immunosurveillance is het proces waarbij het immuunsysteem pathogenen en andere schadeprikkels herkent. Immunocompetence staat voor de mate waarin een normale immuunrespons volgt tegen een antigeen. Kortom: door beweging herkent het immuunsysteem indringers sneller en treedt hier adequater tegen op.

Onderzoek toont een omgekeerde relatie aan tussen bewegen en het risico op chronische niet-overdraagbare aandoeningen zoals hart- en vaatziekten en diabetes, maar ook op acute aandoeningen zoals infecties (Da Luz Scheffer et al. 2020). Dit betekent dat regelmatige lichte en matige inspanning meer gezondheidsvoordelen opleveren dan inactiviteit, en dat regelmatige zware inspanning het risico op infectie nog verder verkleint. Voor het immuunsysteem kan High-Intensity Interval Training (HIIT) kan een waardevolle aanvulling zijn op continue training op matige intensiteit (Wang et al. 2020; De Matos et al. 2019). Hierbij moet opgemerkt worden dat langdurig sporten op (bijna) maximale inspanning samenhangt met een verhoogd risico op ziekte (Nieman en Wentz 2019). Hierbij kan gedacht worden aan marathonlopers die twee maanden vóór en een week na de race vatbaarder zijn voor ziekte. (Nieman et al. 1990)

Het duurt gelukkig geen jaren voordat de voordelen van regelmatig bewegen zichtbaar zijn. Al na acht weken van matig intensieve training (doorwandelen of fietsen gedurende ongeveer 45 minuten per dag) is een substantiële afname in acute luchtweginfecties mogelijk (Barret et al. 2012). Ook de schadelijke gevolgen van inactiviteit zijn snel aantoonbaar.

Box 1 Effect lockdown

Een periode van twee weken van fysieke inactiviteit en een positieve energiebalans kan al leiden tot verminderde insulinegevoeligheid, meer lichaamsvet en verhoogde ontstekingswaarden (Martinez-Ferran et al. 2020). Dit bekrachtigt het advies om tijdens COVID-19-lockdowns dagelijks te bewegen.

Circadiaans ritme, slaap en immuunfunctie

Het dag-nachtritme en het immuunsysteem zijn op verschillende manieren nauw met elkaar verbonden (Irwin 2019; Palomino-Segura en Hidalgo 2021). De meeste cellen van het immuunsysteem zijn zelfs uitgerust met een interne biologische klok die een belangrijke invloed heeft op hun functioneren. Allereerst is er de dagelijkse variatie van hormonen die effect hebben op cellen van het immuunsysteem. Cortisol, (nor)adrenaline en prolactine zijn de belangrijkste hormonen met circadiaanse variaties en immuuneffecten. Cortisol remt de activiteit van zowel aangeboren als verworven immuuncellen.

Bij het ontwaken is de concentratie cortisol het hoogst en de concentratie (nor)adrenaline het laagst. Adrenerge signalering bepaalt de verdeling van leukocyten tussen het bloed en de verschillende organen, waaronder de lymfeklieren (Leach en Suzuki 2020). Hierdoor nemen de aantallen leukocyten in de circulatie af gedurende de nacht en stijgen ze weer in de loop van de dag.

Wat is hiervan de consequentie voor de immuunfunctie? Experimenten met griepvaccinaties laten zien dat een gezonde nachtrust een gunstig effect heeft op de immuunreactie; de respons bij de groep met een ongestoorde nachtrust is ongeveer twee keer zo sterk als bij de groep met slaaprestrictie. Daarnaast blijkt ook het tijdstip van vaccinatie effect te hebben: vaccinatie in de ochtend geeft een betere respons clan in de avond (De Bree et al. 2020). De gewoonte om minder dan vijf uur per nacht te slapen hangt samen met een verhoogd risico op respiratoire infecties, al geldt dit ook voor mensen die meer dan negen uur slapen (Patel et al. 2012). Slaaptekort leidt tot een pro-inflammatoir immuunprofiel, gemeten aan cytokineconcentraties in het bloed. Het verergert allergische reacties, en vormt ook een groter risico op andere ziekten met een inflammatoire component.

Op hun beurt hebben immuuncellen en -factoren ook sterke effecten op het dag nachtritme en de slaap. Tijdens een ernstige acute ontsteking die gepaard gaat met koorts is meer (diepe) slaap een logische consequentie. In proefdieren is aangetoond dat cytokinen en prostaglandinen deze niet-REM-slaap reguleren. Verschillende vormen van medicatie, zoals bètablokkers en antidepressiva kunnen een negatief effect hebben op het slaapgedrag en de daarmee samenhangende immuunfunctie.

Stress en genotmiddelen

Verschillende stadia van emotie of blootstelling aan mentale stressoren zijn geassocieerd met een verhoogde gevoeligheid voor infectie en verhoogd risico op ernstiger ziektebeloop. Dit komt door veranderingen in zowel de aangeboren als de verworven immuniteit (Bailey 2016). Het hoofdbestandsdeel van de stressreactie in het lichaam is cortisol. Normaal gesproken heeft cortisol een anti-inflammatoire werking, maar chronische hypercortisolemie kan leiden tot resistentie van het immuunsysteem. Opstapeling van cortisol kan leiden tot hoge concentraties cytokinen die de werking van het immuunsysteem ondermijnen (Morey et al. 2015). Onderzoek toont aan dat mensen met de hoge ervaren stress vaker last hebben van verkoudheid en dat mensen die langer dan een maand zijn blootgesteld aan stressvolle gebeurtenissen (zoals werkeloosheid of relatieproblemen) vaker verkouden zijn (Schneiderman et al. 2005). Met name chronische stress heeft dus een negatief effect op het immuunsysteem. Psychologische interventies om stress te verminderen hebben juist een positief effect. Er leek zelfs een evenredige relatie tussen het aantal keer uitvoeren van stress verlagende oefeningen en het gunstige effect op het immuunsysteem (Schakel et al. 2019). Naast de directe invloed op inflammatoire markers kan stress ook leiden tot ongezonder eten en slechtere slaapkwaliteit (Ingram et al. 2020). Dit kan weer indirecte gevolgen hebben voor het immuunsysteem.

Roken leidt tot een gestoorde immuunreactie tegen infecties met invloeden op zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem (Qiu et al. 2017). Dit effect op het immuunsysteem is goed te zien bij infectieziekten zoals COVID-19 waarbij huidig en vroeger roken risicofactoren zijn voor een ernstiger beloop. Rokers met COVID-19 heb ben een 40 % hogere kans dan niet-rokers op het ontwikkelen van ernstige symptomen en een 140 % hogere kans op opname op de IC, beademing en/of overlijden (Vardavas en Nikitara 2020). Hierom wordt stoppen-met-roken sterk aangeraden om de impact van COVID-19 en andere infecties te verminderen (Komiyama en Hasegawa 2020).

Alcohol heeft effect op het aantal, de overleving en de functie van cellen van het aangeboren en verworven immuunsysteem (Szabo en Saha 2015). Het consumeren van hoge doses (meer dan vier dagelijkse eenheden) alcohol kan de werking van het immuunsysteem onderdrukken. Alcoholmisbruik geeft een hogere gevoeligheid voor luchtweginfecties en longschade, en een twee- tot viervoudige kans op 'acute respiratory distress'-syndroom. Ook neemt het risico op ambulant verworven pneumonie met 8% toe voor elke 10-20 gram (ongeveer een eenheid) dagelijkse alcoholconsumptie (Simou et al. 2018). Dit komt door veranderingen in het immuunsysteem, maar ook door kolonisatie van bacteriën in de keelholte en vaker verslikken (Mehta en Guidot 2012). Zelfs een episode van 'binge drinking' heeft meetbare effecten op inflammatoire markers. In de eerste twintig minuten na inname van alcohol nemen ontstekingswaarden (waaronder monocyten, NK-cellen en cytokinen) in het bloed toe. Dit komt waarschijnlijk doordat alcohol de HPA-as activeert en zo corticosteroïden verhoogt; dit stimuleert witte bloedcellen om de wanden van bloedvaten te verlaten en zich meer in het lumen te begeven. Twee en vijf uur na het drinken van alcohol zijn de ontstekingswaarden (monocyten, NK-cellen en cytokinen) verlaagd (Afshar et al. 2015).

Leefstijlziekten en het immuunsysteem

Obesitas, vetweefsel en het metabool syndroom

Een recent en duidelijk voorbeeld van de relatie tussen obesitas en het immuunsysteem is het ernstiger beloop van COVID-19 bij mensen met obesitas (De Frel et al. 2020). De metabole ontregelingen die vaak voorkomen bij obesitas, zoals hypertensie en insulineresistentie, zorgen voor lokale en systemische veranderingen in het immuunsysteem (Touch et al. 2017). Deze veranderingen leiden bij mensen met obesitas tot een langdurige verhoogde activatie van het immuunsysteem. Dit uit zich als een chronische laaggradige ontsteking. Zonder pathogenen is deze verhoogde activatie echter niet nodig en zal het lichaam deze trachten te reguleren, ofwel het immuunsysteem wat meer te remmen. Er wordt gedacht dat deze regulatie de immuunreactie op een acute prikkel, zoals SARS-CoV-2, kan beperken.

Vetweefsel speelt een belangrijke rol in de chronische laaggradige ontsteking. Hierbij is er een nauwe wisselwerking tussen de vetcellen die onder stress staan, en de immuuncellen in het vetweefsel. Mechanismen hierin zijn veranderde adipokinesecretie, vetzuurgeïnduceerde ontsteking, oxidatieve stress, endoplasmatischreticulumstress, en hypoxie in vetweefsel (De Heredia et al. 2012). Vetcellen (adipocyten) produceren adipokinen, zoals leptine en adiponectine. Leptine speelt een rol bij de verzadiging en stijgt als men genoeg heeft gegeten en de vetcellen vol zijn. In obesitas zien we vaak een hoog leptinegehalte dat gepaard gaat met verminderde leptinegevoeligheid. Mensen met overgewicht raken niet volledig verzadigd, ondanks hoge leptinespiegels. Leptine heeft ook een effect op het immuunsysteem. Te veel leptine zorgt namelijk voor activatie van het immuunsysteem en draagt hiermee bij aan de chronische laaggradige ontsteking. Zo kan leptine de immuunfunctie ondermijnen. Adiponectine heeft een rol in de glucoseregulatie en vetzuuroxidatie. In tegenstelling tot leptine heeft adiponectine een remmende werking op het immuunsysteem. Echter, de concentratie van adiponectine is bij mensen met obesitas juist verlaagd, wat ook weer bijdraagt aan de laaggradige ontsteking.

Een overvloed aan voedingsstoffen op cellulair niveau kan leiden tot verzadiging van het endoplasmatisch reticulum, een organel dat veel eiwitten produceert en vouwt. Deze verzadiging, of stress, houdt verband met de productie van reactieve zuurstofcomponenten en activatie van ontstekingsmechanismen. Ook kan de toename in volume van vetcellen proporties aannemen waarbij de lokale perfusie tekortschiet en er hypoxie optreedt. Dit zuurstoftekort leidt tot een verhoogde productie van leptine, een lagere productie van adiponectine, en de productie van pro-inflammatoire cytokinen door macrofagen (De Heredia et al. 2012).

Diabetes mellitus type 2

Het immuunsysteem en het metabolisme zijn hecht met elkaar verweven (Osborn en Olefsky 2012). Om te beginnen heeft inflammatie invloed op het ontstaan van metabole aandoeningen zoals diabetes mellitus type 2 (DM2). Laaggradige ontstekingen zijn een belangrijke oorzaak van verminderde insulinegevoeligheid (Osborn en Olefsky 2012). De ontstekingsmediatoren

die vrijkomen bij obesitas zorgen in ons lichaam voor verminderde insulinegevoeligheid via remming van 'insuline receptor substrate' (IRS-1). Dit eiwit zorgt mede voor de opname van glucose. De remming hiervan leidt uiteindelijk tot hyperglykemie (Berbudi et al. 2020). De ontsteking die ontstaat door de schade aan vetcellen en het infiltreren van macrofagen wordt verder versterkt door signalen tussen verschillende immuuncellen. Deze jagen de ontstekingsactiviteit verder aan en daarmee ook de insulineresistentie. Insulineresistentie van leukocyten zelf stimuleert ook hun pro-inflammatoire activiteit. Zo ontstaat een zichzelf versterkende vicieuze cirkel.

Diabetische condities hebben op hun beurt directe gevolgen voor de functie van het immuunsysteem. Hierdoor zijn mensen met diabetes gevoeliger voor infecties, zoals gezien in SARS-CoV-2- en influenza-infecties (Targher et al. 2020). De verstoringen zijn onder andere: disfunctie van granulocyten, macrofagen, monocyten en NK-cellen, onderdrukking van cytokineproductie, verstoorde fagocytose, bemoeilijkte immuun surveillance, en remming van antilichaamfunctie en het complementsysteem. Van deze verstoringen merken patiënten weinig, afgezien van de verhoogde gevoeligheid voor infecties. Ook kunnen de verstoringen aangetoond worden in het bloed, maar dat is vrij lastig aangezien er een grote variatie is tussen individuen (Berbudi et al. 2020).

Hart- en vaatziekten

Mensen met hart- en vaatziekten lijken een grotere kans te lopen om ernstig ziek te zijn van infecties zoals COVID-19 (Garg et al. 2020). Toch is er maar weinig bekend over de relatie tussen hart- en vaatziekten en het vermogen om een adequate immuunreactie op te wekken. Meer is bekend over de rol van het immuunsysteem in het ontstaan van hart- en vaatziekten. Dit proces begint bij accumulatie en oxidatie van LDL in de binnenste laag (intima) van de arteriele vaatwand. Hierop volgt een pro-inflammatoire reactie waarbij onder andere monocyten, lymfocyten en mestcellen worden aangetrokken. De monocyten rijpen uit tot macrofagen die LDL-partikels opnemen en zich ontwikkelen tot zogenoemde schuimcellen. Dit begint al op kinderleeftijd en in adolescentie en is omkeerbaar. In de loop van een aantal jaar, of zelfs decennia, zullen de schuimcellen, andere immuuncellen en cellen van de vaatwand accumuleren en zo plaques vormen. De inflammatoire reactie kan ongecontroleerd en overdadig raken. Bijkomende schade aan macrofagen en gladde spiercellen dragen hier verder aan bij. Met de toevoeging van bindweefsel zet dit proces zich voort tot lumenbedreigende atherosclerotische plaques (Insull 2009).

De gedachte is dat naast hart- en vaatziekten hypertensie invloed heeft op het immuunsysteem en daarmee een risicofactor vormt voor infecties. Hier is echter nog geen sluitend bewijs voor (De Frel et al. 2020). Wei wijst onderzoek uit dat de aangeboren en verworven immuunreacties een cruciale rol spelen in de ontwikkeling van hypertensie en de ongunstige gevolgen. Inflammatie lijkt een rol te spelen in de schade en disfunctie van vaten, nieren, hart en brein (Norlander et al. 2018).

Kanker

De primaire oorzaak van kanker is een intrinsieke ontsporing van cellen. Toch blijken leefstijlfactoren bij veel vormen van kanker betrokken te zijn (Friedenreich et al. 2021). En ook het immuunsysteem speelt hierbij een rol. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de hoge incidentie van bepaalde tumoren bij patiënten met een defect immuunsysteem (Van Krieken et al. 2017). Maar het blijkt ook uit de 90-100 % incidentie van humaan papillomavirus (HPV)-infectie bij vrouwen met cervixcarcinoom of de hogere incidentie van colorectaal carcinoom bij patiënten met inflammatoire darmziekten (Bosch et al. 2002).

Verschillende factoren zijn betrokken bij het ontstaan van kanker. Een deel hiervan is inflammatieafhankelijk, zoals microbiële infecties, auto-immuniteit, chronische inflammatie, immuunverstoring, inflammatie door chemicaliën (tabak, alcohol, voeding en vervuiling) (Gonzalez et al. 2018). Als kanker ontstaat, treden intrinsieke beschermingsmechanismen zoals tumor suppressie of apoptose op. Mocht de kankercel ontkomen aan deze verdediging, dan wordt het immuunsysteem betrokken. Het immuunsysteem lijkt tumorprogressie te kunnen remmen en te kunnen stimuleren via een concept genoemd 'immuno-editing' (O'Donnel et al. 2019). Dit proces bestaat uit drie fasen: eliminatie, equilibrium en escape (Schreiber et al. 2011).

In de eliminatiefase, ook wel immunosurveillancefase, herkennen en elimineren cellen van het aangeboren en verworven immuunsysteem de immunogene kankercellen die zijn ontkomen aan de intrinsieke remming. De meeste tumorcellen worden op deze manier opgeruimd, maar sommige cellen overleven en komen in de equilibriumfase. In deze fase vertraagt of stopt het immuunsysteem de groei van de tumor. De tumor verdwijnt echter niet. Door de constante druk van het verworven immuunsysteem in combinatie met de genetische instabiliteit van de tumor treedt selectie op van verminderd immunogene tumorcellen. Hierdoor kunnen cellen ontstaan die minder immunogeen zijn, minder gevoelig zijn voor vernietiging, of die lokaal het immuunsysteem kunnen onderdrukken. Deze subclonen kunnen dus makkelijker ontsnappen aan herkenning en vernietiging door het immuunsysteem. De escapefase begint wanneer tumoren dusdanig aan het immuunsysteem ontsnappen dat ongelimiteerde groei ontstaat. In dit stadium worden tumoren vaak zichtbaar in de diagnostiek (O'Donnel et al. 2019). Als solide tumoren zich eenmaal hebben gevestigd, blijken ze een inflammatoire micro-omgeving te hebben die juist immuunsuppressief werkt. Het doorbreken hiervan met immunotherapie heeft in de laatste jaren geleid tot een revolutionaire verandering in de behandeling van verschillende vormen van kanker (Havel et al. 2019).

Psychiatrie

Er zijn redelijk wat aanwijzingen voor een rol van immuundisfunctie bij psychiatrische aandoeningen. Studies laten zien dat de brein-immuuninteractie belangrijk is, maar er is nog geen waterdicht bewijs. We geven hieronder een kort overzicht van de aanwijzingen bij schizofrenie, autisme, depressie en angststoornissen (Bennet en Molofsky 2019).

Sommige immunologische verstoringen geven een hogere kans op psychiatrische aandoeningen (zie tabel 2). Ten eerste zijn auto-immuunziekten en infecties risicofactoren voor schizofrenie (Benros et al. 2011). Ten tweede is een verhoogde concentratie van het cytokine IL-6 een risicofactor voor het ontwikkelen van depressie en psychose in adolescentie (Khandaker et al. 2014). Ten derde zijn er bewijzen dat antiinflammatoire medicijnen zoals infliximab, tocilizumab of ustekinumab een gunstig effect hebben op depressie (Hodes et al. 2015).

Tabel 2 Overzicht van de verbanden tussen psychiatrie en het immuunsysteem.

impact immuunsysteem op psychiatrische aandoeningen	Virale infecties en auto-immuniteit zijn risicofactoren voor schizofrenie. Verhoogd IL-6 op kinderleeftijd geeft een hoger risico op depressie en psychose in de adolescentie. Anti-inflammatoire medicijnen zoals infliximab, tocilizumab of ustekinumab kunnen een gunstig effect hebben op depressie.
maternale immuniteit	Auto-immuunziekten bij de moeder geven een verhoogd risico op autisme. Infecties tijdens de zwangerschap geven een verhoogd risico op autisme en schizofrenie.
genetische verbanden	Sommige risicogenen van schizofrenie en autisme liggen in delen van het DNA die coderen voor onderdelen van het immuunsysteem.
immuunverstoringen bij psychiatrische aandoeningen	Mensen met autisme hebben een verhoogde kans op auto-immuunziekten, allergieën en astma. Bij autisme zijn verstoorde NK-activiteit, verlaagde CD4+-T-celconcentratie en veranderde cytokineconcentraties waargenomen. Mensen met depressie of PTSS tonen vaker een pro-inflammatoir cytokineprofiel.
microbiota-immuun-centraalzenuwstelsel interacties	Darmmicroben kunnen lokaal in de darm en door het hele lichaam (dus ook in de hersenen) onstekingsprocessen beïnvloeden. Hiermee kunnen ze bijdragen aan laaggradige ontsteking in neuropsychiatrische aandoeningen.

Daarnaast kunnen verstoringen in de immuniteit bij de moeder de kans op psychiatrische aandoeningen van een ongeboren kind vergroten. Zo is een auto-immuunziekte van de moeder een risicofactor voor autisme van het kind en is een infectie tijdens de zwangerschap een risicofactor voor autisme en schizofrenie van het kind (Estes en McAllister 2016; Brown en Derkits 2010).

Ook in genetische studies worden verbanden gevonden tussen psychiatrie en het immuunsysteem. Zo zijn er delen van ons DNA die betrokken zijn bij het immuunsysteem, waarin afwijkingen risico geven op autisme. In een genetische studie naar schizofrenie werd eveneens de betrokkenheid van immuunloci aangetoond (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke et al. 2014).

Verder zien we ook immuunverstoringen bij mensen met psychiatrische aandoeningen. Zo hebben mensen met autisme een verhoogde kans op auto-immuunziekten, allergieen en astma. Ook op celniveau worden er bij autisme veranderingen waargenomen zoals verstoorde NK-activiteit, verlaagde CD4+- T-celconcentratie en veranderde cytokineconcentraties (Estes en McAllister 2015). Bewijs voor verhoogde concentraties van pro inflammatoire cytokinen en leukocyten is er ook bij mensen met depressie (Hodes et al. 2015). Tot slot is er een link tussen stress en het immuunsysteem. Chronische stress zorgt voor een verhoogde kans op systemische laaggradige ontsteking en andersom wordt deze chronische laaggradige ontsteking in verband gebracht met een toegenomen risico op onder andere psychiatrische aandoeningen. Een goed voorbeeld hiervan is de posttraumatische stressstoornis (PTSS). Chronische PTSS is gecorreleerd met verhoogd IL-6, IL-1 , TNF-a en IFN-y, een patroon van immuunactivatie (Passos et al. 2015).

Veranderingen in het microbioom zijn geassocieerd met inflammatoire en psychiatrische aandoeningen. Recente studies laten zien dat het microbioom een belangrijke bijdrage levert aan immuunverstoringen bij verschillende aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Darmmicroben kunnen lokaal in de darm en door het hele lichaam (dus ook in de hersenen) onstekingsprocessen beïnvloeden. Hiermee kunnen ze bijdragen aan laaggradige ontsteking in neuropsychiatrische aandoeningen (Fung 2019).

Immuunziekten en leefstijl

In dit deel van het hoofdstuk over leefstijl en het immuunsysteem draaien we het perspectief om en bespreken we leefstijlfactoren die aantoonbaar invloed hebben op aandoeningen met een duidelijke immuuncomponent, zoals infecties en auto-immuunziekten. Waarbij opgemerkt dat er nog weinig systematisch onderzoek op dit vlak is gedaan.

Infecties

Zowel virussen, bacteriën als parasieten kunnen seksueel overdraagbare infecties (SOI) veroorzaken. Transmissie van deze pathogenen vindt veelal plaats via de slijmvliezen. Naast genitaal seksueel verkeer kunnen ook orale en anale seks seksueel overdraagbare pathogenen overbrengen. Een bacteriële SOI als gonorroe is zeer besmettelijk en kan ook via wederzijdse masturbatie of het gebruik van seksspeeltjes worden overgebracht. Het is dus mogelijk om ondanks consequent condoomgebruik een SOI op te lopen. Het hebben van een SOI kan de kans op een andere SOI vergroten, zo kan syfilis de slijmvliesbarrière doorbreken en de gastheer vatbaarder maken voor bloedoverdraagbare SOI, zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis-B-virus en hepatitis-C-virus. Daarnaast induceert HIV een immuundeficiëntie, waardoor er een algemeen verhoogde vatbaarheid voor infecties ontstaat.

Bekende riscofactoren voor het oplopen van een SOI zijn onbeschermde (zonder condoom) wisselende seksuele contacten die elkaar in de tijd overlappen. Andere factoren geassocieerd met verhoogd risico op SOI zijn: seks voor geld of goederen, seks met partners ontmoet via

internet, en recreatief drugsgebruik. Risicogroepen voor SOI zijn recent seksueel actieve jongeren/jongvolwassenen en mannen die seks hebben met mannen (Hoepelman et al. 2016).

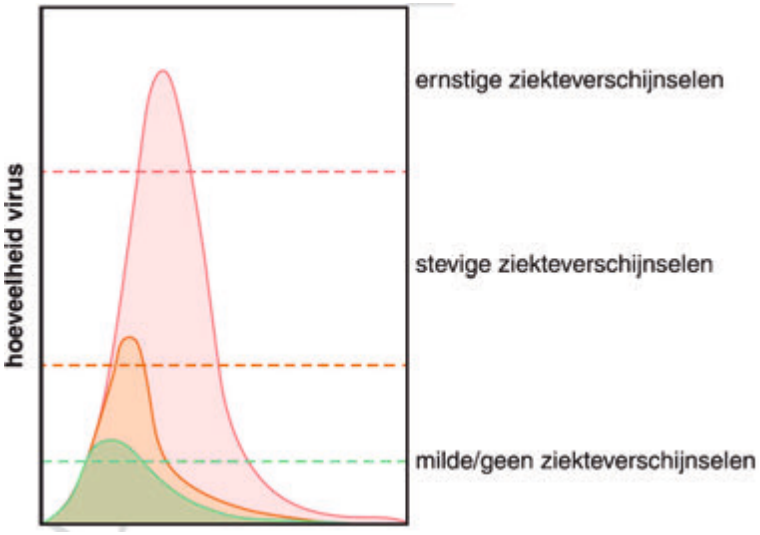
Ook bij andere infecties spelen effecten van leefstijlfactoren op het immuunsysteem een belangrijke rol. In obesitas en daaraan gerelateerde comorbiditeiten zoals diabetes mellitus type 2 (DM2) en cardiovasculaire aandoeningen treedt er, net als bij veroudering, functionele verzwakking van het immuunsysteem op. Dit maakt dat het immuunsysteem onvoldoende snel kan reageren op een acute prikkel zoals een virus, wat zich bijvoorbeeld uit in onvoldoende aanmaak van het antivirale cytokine interferon-a (Honce en Schultz-Cherry 2019; De Frel et al. 2020). Daarnaast is bij obesitas de productie van naïeve T-lymfocyten vanuit de thymus verminderd, wat een indicatie is voor veroudering van het immuunsysteem (immuno-senescence) (Tanaka et al. 1993; Yang et al. 2009). De ontwikkeling van antigeenpresenterende cellen (dendritische cellen) is ook verstoord bij obesitas, wat een negatief effect heeft op de mogelijkheid om een adequate T-celrespons te initiëren (O'Shea et al. 2013).

Deze veranderde immuunstatus bij mensen met obesitas resulteert in een hogere infectiegevoeligheid. Obesitas, DM2 en cardiovasculaire aandoeningen zijn bijvoorbeeld sterke riscofactoren voor een ernstiger beloop van en kans op overlijden aan COVID-19 (De Frel et al. 2020). De hierboven beschreven functionele veranderingen in het immuunsysteem dragen eraan bij dat in geval van een virale infectie, zoals SARS-CoV-2, het immuunsysteem geen robuuste respons kan initiëren en het virus daardoor onvoldoende snel kan elimineren. Als gevolg hiervan kan verdere virusreplicatie en -verspreiding plaatsvinden, waardoor er, mede door verdere immuunactivatie ten gevolge van overmatige weefselschade, een langdurende hyperinflammatoire situatie ontstaat (zie Dfig. 11.2) (Schrijver et al. 2020). Vergelijkbare associaties tussen obesitas, ernst van ziekte en overlijden zijn ook gevonden voor het influenza-A-virus (H1N1) (Tsatsanis et al. 2010; Honce en Schultz-Cherry 2019). Daarnaast komen abcessen, huidinfecties, luchtweginfecties en cystitis vaker voor bij obesitas (Kaspersen et al. 2015).

Het disfunctioneren van het immuunsysteem in patiënten met obesitas komt niet alleen tot uiting in de mate van ernst van infectieziekten, zoals hierboven beschreven, maar heeft mogelijk ook consequenties voor de effectiviteit van vaccinaties. Zo is beschreven dat influenzavaccinatie in mensen met een hoog BMI/obesitas resulteert in een minder efficiënte immuunrespons met verminderde bescherming, vooral op de langere termijn (Honce et al. 2019).

Bariatrische chirurgie, een laag energetisch of specifiek ketogeen dieet, of een gecombineerde leefstijlinterventie (GLI) kunnen tot op zekere hoogte verbetering van verstoorde immunologische parameters bewerkstelligen in patiënten met obesitas (Villarreal Calderón et al. 2019; Van der Zalm et al. 2020). De verwachting is dat dit ook resulteert in een daadwerkelijk verbeterde immuunrespons in geval van infectie of vaccinatie, maar systematische studies ontbreken vooralsnog.

Een snelle aangeboren immuunrespons gevolgd door een sterke verworven immuunrespons met tegelijkertijd afnemende aangeboren immuunactivatie is cruciaal om een virusinfectie efficiënt op te ruimen en (te veel) weefselschade te beperken. Bij deze optimale reactie treden slechts milde ziekteverschijnselen op. Als beide responsen vertraagd of minder sterk aangezet warden, krijgt het virus kans zich te repliceren en te verspreiden in de gastheer, waardoor er stevige ziekteverschijnselen optreden. Als beide responsen zeer sterk verstoord zijn, treedt meer virusreplicatie en verspreiding op. Dit leidt tot overmatige weefselschade, een sterke en persisterende hyperinflammatoire respons die gepaard gaat met ernstige ziekteverschijnselen of zelfs fatale afloop.



Figuur 2. Een snelle aangeboren immuunrespons gevolgd door een sterke verworven immuunrespons met tegelijkertijd afnemende aangeboren immuun activatie is cruciaal om een virusinfectie efficiënt op te ruimen en (te veel) weefselschade te beperken. Bij deze optimale reactie treden slechts milde ziekteverschijnselen op. Als beide responsen vertraagd of minder sterk aangezet warden, krijgt het virus kans zich te repliceren en te verspreiden in de gastheer, waardoor er stevige ziekteverschijnselen optreden. Als beide responsen zeer sterk verstoord zijn, treedt meer virusreplicatie en verspreiding op. Dit leidt tot overmatige weefselschade, een sterke en persisterende hyperinflammatoire respons die gepaard gaat met ernstige ziekteverschijnselen of zelfs fatale afloop.

Auto-immuunziekten

Auto-immuunziekten zijn multifactoriële ziekten die het gevolg zijn van complexe interacties tussen genetische risicofactoren, omgeving, hormonale en neuronale factoren en waarbij het immuunsysteem zich uiteindelijk richt tegen lichaamseigen componenten. Voorbeelden van auto-immuunziekten, inclusief het doelwitweefsel van de immuunrespons, staan weergegeven in tab. 4.1.

Van enkele van de meest voorkomende auto-immuunziekten bespreken we hier enkele leefstijlfactoren die hierop van invloed zijn. We moeten ons hierin sterk beperken gezien de beschikbare ruimte in dit hoofdstuk en de diversiteit van auto-immuunziekten (tabel 3).

Tabel 11.3 Enkele voorbeelden van auto-immuunziekten, van hogere naar lagere prevalentie

auto-immuunziekte	doelwitweefsel
reumatoïde artritis	meerdere orgaansystemen, meest prominent de gewrichten
Hashimoto-thyreoïditis	schildklier
coeliakie	dunne darm
ziekte van Graves	schildklier
diabetes type 1	alvleesklier
multipele sclerose	centrale zenuwstelsel
systemische lupus erythematodes	meerdere orgaanstelsels
ziekte van Crohn	spijsverteringskanaal
systemische sclerose	meerdere orgaansystemen, meest prominent huid en longen
Sjögren-syndroom	meerdere orgaansystemen, meest prominent de speekselklieren en traanklieren

Genotmiddelen

Roken is een bekende risicofactor voor het ontwikkelen van verschillende auto-immuunziekten en is geassocieerd met verhoogde ziekteactiviteit en complicaties bij auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, multipele sclerose, systemische lupus erythematodes en de ziekte van Graves (Salliot et al. 2020; Jakimovski et al. 2019; Islam et al. 2020; Effraimidis en Wiersinga 2014). Daarom is het belangrijk om patiënten voor te lichten en te helpen stoppen met roken, om gezondheid en kwaliteit van leven te verbeteren.

Enig tot matig alcoholgebruik lijkt het risico op het ontwikkelen en de ziekteactiviteit van auto-immuunziekten, waaronder reumatoïde artritis, multipele sclerose, systemische lupus erythematodes, de ziekte van Graves en Hashimoto-thyreoïditis, te verlagen (Salliot et al. 2020; Gioia et al. 2020; Jakimovski et al. 2019; Azizov en Zaiss 2021; Effraimidis en Wiersinga 2014). Een mogelijk mechanisme is dat alcohol de immuunrespons remt en de productie van pro-inflammatoire cytokinen vermindert (Scott et al. 2013). Artsen dienen echter de risico's van alcohol in overweging te nemen alvorens aanbevelingen te doen. Het effect van koffieconsumptie is minder duidelijk, associaties tussen hoge koffie inname en een verhoogd risico op reumatoïde artritis zijn beschreven, terwijl ze mogelijk beschermt tegen de ontwikkeling en ziekteactiviteit van multipele sclerose (Salliot et al. 2020; Gioia et al. 2020; Jakimovski et al. 2019).

Voeding

Ondanks dat veel patiënten geïnteresseerd zijn in zelfmanagement strategieën ter vermindering van ziektesymptomen, is er in de huidige behandeling van auto-immuunziekten weinig tot geen aandacht voor eventuele gunstige effecten van voeding op het ziektebeloop. Onderzoek naar de relatie tussen voedselinname en immuunactivatie in auto-immuunziekten is beperkt. Het lijkt echter niet onwaarschijnlijk dat een laagcalorisch, laag-eiwitbevattend dieet met een hoog gehalte aan vezels, meervoudig onverzadigde vetzuren, vitaminen, mineralen en polyfenolen de ziekteactiviteit van auto-immuunziekten gunstig kan beïnvloeden (Jakimovski et al. 2019; Gioia et al. 2020; Islam et al. 2020). Bijvoorbeeld, auto-immuunziekten zijn geassocieerd met vitamine D-deficiëntie en lagere vitamine D-concentraties gaan gepaard met een hogere ziekteactiviteit (Dankers et al. 2017). Verdere studie naar de mogelijke toepassing van dieet en voedingscomponenten in preventie of als aanvullende therapie in de behandeling van de verschillende (auto-) immuunziekten is een belangrijk onderzoeksgebied voor de toekomst.

Beweging/Fysieke activiteit

Patiënten met auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis, systemische lupus erythematodes en multipele sclerose zijn, om uiteenlopende redenen, vaak fysiek inactief. Er zijn aanwijzingen dat fysieke activiteit aan de hand van trainingsprogramma's mogelijk een gunstig effect heeft op ziekteactiviteit, ontsteking, pijn, vermoeidheid en kwaliteit van leven (Sieczkowska et al. 2021; Motl et al. 2017). Toekomstige methodologisch robuuste studies met gedetailleerde beschrijvingen van onder andere de fysieke activiteitprogramma's en bestudeerde patiëntcohorten zijn echter nodig om dit beter inzichtelijk te krijgen.

Tabel 11.4 De belangrijkste leefstijladviezen vanuit immunologisch perspectief

voedingsadvies volgens de richtlijnen, in het bijzonder: • beperk de calorische in name, eventueel met vasten • beperk inname van koolhydraten • beperk inname van zout • eet voldoende vezels • eet voldoende (meervoudig) onverzadigde vetten • zorg voor voldoende vitamine A en vitamine D (toevoeging voor specifieke groepen) • voor pasgeborenen: indien mogelijk uitsluitend borstvoeding gedurende de eerste twee maanden
zorg voor voldoende beweging: • beweeg regelmatig, volgens de beweegnorm • zware inspanning levert meer op, maar beweeg naar eigen kunnen • overweeg High Intensity Interval Training toe te voegen • voorkom langdurig sporten op (bijna) maximaal niveau
Voorkom chronische stress en regelmatige slaaprestrictie • zorg voor een goed dag-nachtritme met voldoende slaap • zorg voor voldoende ontspanning • onderhoud sociale contacten • voer indien nodig stress verlagende oefeningen uit
• stop met roken
• matig of stop alcoholgebruik

Afsluiting en tips

Wat betekent de nauwe relatie tussen leefstijl en immuunsysteem, beschreven in dit hoofdstuk, voor de praktijk? Welke specifieke adviezen kun je geven om het immuunsysteem gezond te houden? Juist vanwege de grote diversiteit tussen mensen is het lastig om adviezen te geven die de algemene richtlijnen voor een gezonde levensstijl te boven gaan. Vanuit immunologisch perspectief blijken vrijwel alle leefstijladviezen een gunstig effect te hebben. Een gunstig effect vertaalt zich dan in een lagere inflammatoire status en een betere respons op infectie en vaccinatie. Aanpassing van leefstijl bij patiënten met leefstijl gerelateerde aandoeningen blijkt ook immunologisch gunstige effecten te hebben, en dat is hoopgevend. Hierbij moeten we de kanttekening maken dat de opgelopen epigenetische schade door een slechte leefstijl mogelijk langdurige consequenties heeft en zorgt voor een andere afstelling van het immuunsysteem. Huidig onderzoek is erop gericht om de parameters te achterhalen die bepalend zijn voor de immunologische verschillen tussen mensen. Daarbij lijken er ook mogelijkheden te zijn om epigenetische schade te herstellen en zo immunologisch te 'verjongen'. bijvoorbeeld door dieetaanpassing (Gensous et al. 2020). De belangrijkste adviezen op basis van de huidige inzichten zijn samengevat in tab. 11.4.

Referenties

1. Afshar M, Richards S, Mann D, Cross A, Smith GB, Netzer G, Kovacs E, Hasday J. Acute immunomodulatory effects of binge alcohol ingestion. Alcohol. 2015 Feb;49(1):57-64. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.10.002. Epub 2014 Dec 5.
2. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? Nat Rev Immunol. 2021 Apr 12. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7.
3. Allison E. Norlander, Meena S. Madhur, David G. Harrison; The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2 January 2018; 215 (1): 21–33. doi: https://doi.org/10.1084/jem.20171773
4. Azizov V, Zaiss MM. Alcohol Consumption in Rheumatoid Arthritis: A Path through the Immune System. Nutrients. 2021 Apr 16;13(4):1324. doi: 10.3390/nu13041324.
5. Memelink RG, Pasman WJ, Bongers A, Tump A, van Ginkel A, Tromp W, Wopereis S, Verlaan S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJM. Effect of an Enriched Protein Drink on Muscle Mass and Glycemic Control during Combined Lifestyle Intervention in Older Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Double-Blind RCT. Nutrients. 2020 Dec 28;13(1):64. doi: 10.3390/nu13010064.
6. Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. Nat Rev Immunol. 2018 Feb;18(2):105-120. doi: 10.1038/nri.2017.111.
7. Bailey MT. psychological stress, immunity, and the effects on indigenous microflora. *Adv Exp Med Biol*. (2016) 874:225–46. doi: 10.1007/978-3-319-20215-0_11
8. Barrett B, Hayney MS, Muller D, Rakel D, Ward A, Obasi CN, et al. Meditation or exercise for preventing acute respiratory infection: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. (2012) 10:337–46. doi: 10.1370/afm.1376
9. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, Joosten LAB, Riksen NP, Netea MG. Trained Immunity: Reprogramming Innate Immunity in Health and Disease. Annu Rev Immunol. 2021 Apr 26;39:667-693. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073855. Epub 2021 Feb 26.
10. Bennett, F.C. and Molofsky, A.V. (2019), The immune system and psychiatric disease: a basic science perspective. Clin Exp Immunol, 197: 294-307. https://doi.org/10.1111/cei.13334
11. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study. Am J Psychiatry. 2011 Dec;168(12):1303-10. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516.
12. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(5):442-449. doi:10.2174/1573399815666191024085838
13. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;55(4):244-265. doi:10.1136/jcp.55.4.244
14. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal Infection and Schizophrenia: A Review of Epidemiologic and Translational Studies. American Journal of Psychiatry 2010;167:3, 261-280. doi:10.1176/appi.ajp.2009.09030361
15. Campbell JP, Turner JE. Debunking the Myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. *Front Immunol*. (2018) 9:648. doi: 10.3389/fimmu.2018.00648
16. Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. Immunity. 2019 Nov 19;51(5):794-811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020.
17. da Luz Scheffer D, Latini A. Exercise-induced immune system response: anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta*. (2020) 1866:165823. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165823
18. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Front Immunol*. 2017;7:697. Published 2017 Jan 20. doi:10.3389/fimmu.2016.00697
19. de Bree LCJ, Mourits VP, Koeken VA, Moorlag SJ, Janssen R, Folkman L, Barreca D, Krausgruber T, Fife-Gernedl V, Novakovic B, Arts RJ, Dijkstra H, Lemmers H, Bock C, Joosten LA, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Circadian rhythm influences induction of trained immunity by BCG vaccination. J Clin Invest. 2020 Oct 1;130(10):5603-5617. doi: 10.1172/JCI133934.
20. de Frel DL, Atsma DE, Pijl H, Seidell JC, Leenen PJM, Dik WA, van Rossum EFC. The Impact of Obesity and Lifestyle on the Immune System and Susceptibility to Infections Such as COVID-19. Front Nutr. 2020 Nov 19;7:597600. doi: 10.3389/fnut.2020.597600.
21. de Heredia FP, Gómez-Martínez S, Marcos A. Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. (2012) 71:332–8. doi: 10.1017/S0029665112000092

22. de Matos MA, Garcia BCC, Vieira DV, de Oliveira MFA, Costa KB, Aguiar PF, et al. High-intensity interval training reduces monocyte activation in obese adults. *Brain Behav Immun*. (2019) 80:818–24. doi: 10.1016/j.bbi.2019.05.030
23. Estes M, McAllister A. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci* 16, 469–486 (2015). https://doi.org/10.1038/nrn3978
24. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016;353(6301):772-777. doi:10.1126/science.aag3194
25. Farré R, Fiorani M, Abdu Rahiman S, Matteoli G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. Nutrients. 2020 Apr 23;12(4):1185. doi: 10.3390/nu12041185.
26. Fiorito G, McCrory C, Robinson O, Carmeli C, Rosales CO, Zhang Y et al. Socioeconomic position, lifestyle habits and biomarkers of epigenetic aging: a multi-cohort analysis. Aging (Albany NY). 2019 Apr 14;11(7):2045-2070. doi: 10.18632/aging.101900.
27. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. Mol Oncol. 2021 Mar;15(3):790-800. doi: 10.1002/1878-0261.12772.
28. Fung TC. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. Neurobiol Dis. 2020 Mar;136:104714. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104714.
29. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019. COVID-NET, 14 states. *Morb Mortal Wkly Rep*. (2020) 69:458–64. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
30. Garn H, Potaczek DP, Pfefferle PI. The Hygiene Hypothesis and New Perspectives-Current Challenges Meeting an Old Postulate. Front Immunol. 2021 Mar 18;12:637087. doi: 10.3389/fimmu.2021.637087.
31. Gensous N, Garagnani P, Santoro A, Giuliani C, Ostan R, Fabbri C, Milazzo M, Gentilini D, di Blasio AM, Pietruszka B, Madej D, Bialecka-Debek A, Brzozowska A, Franceschi C, Bacalini MG. One-year Mediterranean diet promotes epigenetic rejuvenation with country- and sex-specific effects: a pilot study from the NU-AGE project. Geroscience. 2020 Apr;42(2):687-701. doi: 10.1007/s11357-019-00149-0.
32. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? Nutrients. 2020 May 18;12(5):1456. doi: 10.3390/nu12051456.
33. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients. 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
34. González F, Considine RV, Abdelhadi OA, Acton AJ. Saturated Fat Ingestion Promotes Lipopolysaccharide-Mediated Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Mar 1;104(3):934-946. doi: 10.1210/jc.2018-01143.
35. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018;32(19-20):1267-1284. doi:10.1101/gad.314617.118
36. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2019 Mar;19(3):133-150. doi: 10.1038/s41568-019-0116-x.
37. Hodes, G., Kana, V., Menard, C. *et al.* Neuroimmune mechanisms of depression. *Nat Neurosci* 18, 1386–1393 (2015). https://doi.org/10.1038/nn.4113
38. Hoepelman AIM, Kroes ACM, Sauerwein RW, Verbrug HA, Nouwen JL. Leerboek microbiologie en infectieziekten. 2016. 4e druk. Bohn Stafleu van Loghum. ISBN: 978-90-368-1117-0. doi: https://doi.org/10.1007/978-90-368-1117-0
39. Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. Front Immunol. 2019 May 10;10:1071. doi: 10.3389/fimmu.2019.01071.
40. Ingram J, Maciejewski G, Hand CJ. Changes in diet, sleep, and physical activity are associated with differences in negative mood during COVID-19 lockdown. *Front Psychol*. (2020) 11:588604. doi: 10.3389/fpsyg.2020.588604
41. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. Am J Med. 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.
42. Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. Nat Rev Immunol. 2019 Nov;19(11):702-715. doi: 10.1038/s41577-019-0190-z.
43. Islam MA, Khandker SS, Kotyla PJ, Hassan R. Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. Front Immunol. 2020 Jul 22;11:1477. doi: 10.3389/fimmu.2020.01477.

44. Jakimovski D, Guan Y, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. Lifestyle-based modifiable risk factors in multiple sclerosis: review of experimental and clinical findings. Neurodegener Dis Manag. 2019 Jun;9(3):149-172. doi: 10.2217/nmt-2018-0046.
45. Jennewein MF, Abu-Raya B, Jiang Y, Alter G, Marchant A. Transfer of maternal immunity and programming of the newborn immune system. Semin Immunopathol. 2017 Nov;39(6):605-613. doi: 10.1007/s00281-017-0653-x.
46. Kaspersen KA, Pedersen OB, Petersen MS, Hjalgrim H, Rostgaard K, Møller BK, Juul-Sørensen C, Kotzé S, Dinh KM, Erikstrup LT, Sørensen E, Thørner LW, Burgdorf KS, Ullum H, Erikstrup C. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. Epidemiology. 2015 Jul;26(4):580-9. doi: 10.1097/EDE.0000000000000301.
47. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. JAMA Psychiatry. 2014 Oct;71(10):1121-8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.
48. Komiyama M, Hasegawa K. Smoking cessation as a public health measure to limit the coronavirus disease 2019 pandemic. *Eur Cardiol*. (2020) 15:e16. doi: 10.15420/ecr.2020.11
49. Leach S, Suzuki K. Adrenergic Signaling in Circadian Control of Immunity. Front Immunol. 2020 Jun 23;11:1235. doi: 10.3389/fimmu.2020.01235.
50. Lee AH, Dixit VD. Dietary Regulation of Immunity. Immunity. 2020 Sep 15;53(3):510-523. doi: 10.1016/j.immuni.2020.08.013.
51. Malard F, Dore J, Gaugler B, Mohty M. Introduction to host microbiome symbiosis in health and disease. Mucosal Immunol. 2021 May;14(3):547-554. doi: 10.1038/s41385-020-00365-4.
52. Martinez-Ferran M, de la Guía-Galipienso F, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Metabolic impacts of confinement during the COVID-19 pandemic due to modified diet and physical activity habits. *Nutrients*. (2020) 12:1549. doi: 10.3390/nu12061549
53. Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. Genome Biol. 2017 Apr 27;18(1):76. doi: 10.1186/s13059-017-1207-1.
54. Mehta AJ, Guidot DM. Alcohol abuse, the alveolar macrophage and pneumonia. *Am J Med Sci*. 2012;343(3):244-247. doi:10.1097/MAJ.0b013e31823ede77
55. Morey JN, Boggero IA, Scott AB, Segerstrom SC. Current directions in stress and human immune function. *Curr Opin Psychol*. (2015) 5:13–7. doi: 10.1016/j.copsyc.2015.03.007
56. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, Feys P, Thompson AJ. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2017 Oct;16(10):848-856. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30281-8.
57. Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. J Sports Med Phys Fitness. 1990 Sep;30(3):316-28.
58. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci*. (2019) 8:201–17. doi: 10.1016/j.jshs.2018.09.009
59. Nolan LS, Parks OB, Good M. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients. 2019 Dec 19;12(1):14. doi: 10.3390/nu12010014.
60. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2019 Mar;16(3):151-167. doi: 10.1038/s41571-018-0142-8.
61. Osborn, O., Olefsky, J. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 18, 363–374 (2012). https://doi.org/10.1038/nm.2627
62. O'Shea D, Corrigan M, Dunne MR, Jackson R, Woods C, Gaoatswe G, Moynagh PN, O'Connell J, Hogan AE. Changes in human dendritic cell number and function in severe obesity may contribute to increased susceptibility to viral infection. Int J Obes (Lond). 2013 Nov;37(11):1510-3. doi: 10.1038/ijo.2013.16.
63. Palomino-Segura M, Hidalgo A. Circadian immune circuits. J Exp Med. 2021 Feb 1;218(2):e20200798. doi: 10.1084/jem.20200798.
64. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, Salum G, Magalhães PV, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Lancet Psychiatry. 2015 Nov;2(11):1002-12. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00309-0.
65. Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. Sleep. 2012 Jan 1;35(1):97-101. doi: 10.5665/sleep.

66. Pfefferle Petra I., Keber Corinna U., Cohen Robert M., Garn Holger. The Hygiene Hypothesis – Learning From but Not Living in the Past. Frontiers in Immunology. 2021. 12:632. doi: 10.3389/fimmu.2021.635935

67. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S, Lai X, Dai Z. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? Oncotarget. 2017 Jan 3;8(1):268-284. doi: 10.18632/oncotarget.13613.

68. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault MC, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. J Clin Med. 2020 Sep 26;9(10):3109. doi: 10.3390/jcm9103109

69. Schakel L, Veldhuijzen DS, Crompvoets PI, Bosch JA, Cohen S, van Middendorp H, et al. Effectiveness of stress-reducing interventions on the response to challenges to the immune system: a meta-analytic review. *Psychother Psychosom*. (2019) 88:274–86. doi: 10.1159/000501645

70. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium., Ripke, S., Neale, B. *et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427 (2014). https://doi.org/10.1038/nature13595

71. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. Annu Rev Clin Psychol. 2005;1:607-28. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141. PMID: 17716101; PMCID: PMC2568977.

72. Schrijver B, Assmann JLJC, van Gammeren AJ, Vermeulen RCH, Portengen L, Heukels P, Langerak AW, Dik WA, van der Velden VHJ, Ermens TAAM. Extensive longitudinal immune profiling reveals sustained innate immune activation in COVID-19 patients with unfavorable outcome. Eur Cytokine Netw. 2020 Dec 1;31(4):154-167. doi: 10.1684/ecn.2020.0456.

73. Scott IC, Tan R, Stahl D, Steer S, Lewis CM, Cope AP. The protective effect of alcohol on developing rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2013 May;52(5):856-67. doi: 10.1093/rheumatology/kes376.

74. Sieczkowska SM, Smaira FI, Mazzolani BC, Gualano B, Roschel H, Peçanha T. Efficacy of home-based physical activity interventions in patients with autoimmune rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2021 Jun;51(3):576-587. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.004.

75. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. (2018) 8:e022344. doi: 10.1136/bmjopen-2018-022344

76. Stiemsma LT, Reynolds LA, Turvey SE, Finlay BB. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. Immunotargets Ther. 2015 Jul 27;4:143-57. doi: 10.2147/ITT.S61528.

77. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res*. (2015) 37:159–70.

78. Tanaka S, Inoue S, Isoda F, Waseda M, Ishihara M, Yamakawa T, Sugiyama A, Takamura Y, Okuda K. Impaired immunity in obesity: suppressed but reversible lymphocyte responsiveness. Int J Obes Relat Metab Disord. 1993 Nov;17(11):631-6. PMID: 8281221.

79. Touch S, Clément K, André S. T cell populations and functions are altered in human obesity and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. (2017) 17:81. doi: 10.1007/s11892-017-0900-5

80. Tsatsanis C, Margioris AN, Kontoyiannis DP. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor. J Infect Dis. 2010 Aug 15;202(3):459-60. doi: 10.1086/653842.

81. van der Zalm IJB, van der Valk ES, Wester VL, Nagtzaam NMA, van Rossum EFC, Leenen PJM, Dik WA. Obesity-associated T-cell and macrophage activation improve partly after a lifestyle intervention. Int J Obes (Lond). 2020 Sep;44(9):1838-1850. doi: 10.1038/s41366-020-0615-6.

82. Van Krieken JHJM, Beets-Tan RGH, Gelderblom AJ, Olofsen MJJ, Rutten HJT. Leerboek oncologie. Tiende druk. Bohn Stafleu van Loghum.

83. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. (2020) 18:20. doi: 10.18332/tid/119324

84. Villarreal-Calderón JR, Cuéllar RX, Ramos-González MR, Rubio-Infante N, Castillo EC, Elizondo-Montemayor L, García-Rivas G. Interplay between the Adaptive Immune System and Insulin Resistance in Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. Oxid Med Cell Longev. 2019 Dec 6;2019:3940739. doi: 10.1155/2019/3940739.

85. Wang M, Baker JS, Quan W, Shen S, Fekete G, Gu Y. A preventive role of exercise across the coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic. *Front Physiol*. (2020) 11:572718. doi: 10.3389/fphys.2020.572718

86. Wilhelm C, Surendar J, Karagiannis F. Enemy or ally? Fasting as an essential regulator of immune responses. Trends Immunol. 2021 May;42(5):389-400. doi: 10.1016/j.it.2021.03.007.

87. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Rood J, Kumar KG, Butler AA, Dixit VD. Obesity accelerates thymic aging. Blood. 2009;114:3803–12.