

de
Evocircadian Code

MEER INZICHT
IN GEZONDHEID EN ZIEKTE



De Evocircadian is een E-letter welke meerdere keren per jaar verschijnt.

Het geeft informatie als aanvulling op de opleiding en boeken van de Evocircadian Code.

Deze publicatie wordt beschermd door internationale auteursrecht wetgeving, alle rechten zijn voorbehouden. Deze e-letter mag niet gekopieerd of verspreid worden zonder schriftelijke toestemming van de auteur.©

Copyright 2020 Leo van der Zijde.

PROGESTERON & PROGESTINS

Voor de duidelijkheid: we gebruiken de naam progesteron als we bio-identiek of endogeen (in het lichaam) geproduceerd progesteron bedoelen. De naam progestins gebruiken we als we niet-natuurlijke-synthetische-farmacologische progestagenen bedoelen.

Progesteron is één van de 3 soorten geslachtshormonen. De andere zijn oestrogenen, zoals 17-beta-oestradiol en androgenen, zoals testosteron. Progesteron is een steroïdhormoon, dat wordt geproduceerd door de bijnierschors en de geslachtsklieren; bij de man de teelballen en bij de vrouw de eierstokken (corpus luteum).

Progesteron is een derivaat van cholesterol en heeft talrijke functies in het lichaam, in het bijzonder het voortplantingssysteem.

Progesteron is essentieel voor de vruchtbaarheid en het in stand houden van de zwangerschap. Het is echter veel meer dan een zwangerschapshormoon, het speelt o.a. een belangrijke rol bij de borstgezondheid, het zenuwstelsel, de hersenen, het immuunsysteem, hart en bloedvaten.

Progesteron is ook een essentiële voorstof voor verschillende andere steroïdhormonen, zoals de oestrogenen en androgenen en het anti-stresshormoon cortisol. Progesteron speelt daarnaast een belangrijke rol als neurosteroïd in onze hersenen, waar het ook wordt geproduceerd.



Andere progestagenen die het lichaam produceert zijn o.a. 16-alfa-hydroxyprogesteron, 17-alfa-hydroxyprogesteron, 5-alfa-hydroprogesteron, 3-beta-hydroprogesteron en allopregnanolon.

Onderzoek naar de fysiologische werking van progesteron begon aan het begin van de 20^e eeuw. De vernietiging van het corpus luteum (gele lichaam) van de eierstokken bleek bij drachtige dieren tot abortus te leiden. In 1934 slaagde onderzoeksgroepen erin om progesteron te isoleren uit een corpus luteum-extract. In 1935 kwam men overeen om de stof progesteron te noemen, als indicatie dat dit hormoon een belangrijke rol speelt tijdens de zwangerschap. Rond 1945 slaagde men erin om grote hoeveelheden progesteron uit diosgenine te synthetiseren.

Daarna verbeterde de absorptie door micronisatie technieken, hierdoor werd na 1980 de orale therapie met natuurlijk progesteron mogelijk, even later gevolgd door de crème.

Progesteron wordt geproduceerd uit cholesterol met pregnenolon als voorloper. Het startpunt ligt in de mitochondria.

Voorlopers van progesteron zijn: cholesterol, LDL, VLDL en HDL. Ongeveer 95-98% van Progesteron in het bloed is eiwitgebonden, waarbij het grootste deel gebonden is aan serumalbumine, wat ervoor zorgt dat het hormoon getransporteerd kan worden.

Progesteron heeft een aantal fysiologische effecten, die worden versterkt door de aanwezigheid van oestradiol voor het induceren en reguleren van de progesteron-receptoren.

Progesteron heeft zowel systemische als lokale effecten. Op systemisch niveau verhoogt progesteron:

- De diurese (afscheiding van urine) door activering van het renine- angiotensinesysteem,
- Activeert het katabole metabolisme,
- Ontspant de gladde spieren,
- Verhoogt de uitscheiding van calcium en fosfor,
- Verhoogt de basale lichaamstemperatuur,
- Heeft een kalmerend en pijnstillend effect,
- Verbeterd het visuele geheugen,
- Heeft een immunosuppressief effect,
- Verbeterd de proliferatie en differentiatie van osteoblasten ('botbouwers')

Venster van kwetsbaarheid

Dit beschrijft de periode van de ovulatie tot de volgende menstruatie. In deze zogenaamde luteale fase zijn vrouwen vatbaarder voor ontstekingen en infecties als gevolg van de verminderde cellulaire afweer. Vooral progesteron zorgt ervoor dat dan het cellulaire afweersysteem onderdrukt wordt. In deze periode vindt immers de bevruchting en implantatie plaats en een actief afweersysteem staat dit in de weg. Progesteron zorgt ervoor dat de kans dat het zaadje de eicel bereikt toeneemt.

Ovulatie is nodig om in de luteale fase progesteron te produceren; geen ovulatie geen extra progesteron. Nadat een eicel uit de follikel in de eierstok is vrijgekomen, wordt het kleine structuurtje wat achterblijft, het gele lichaam, verantwoordelijk voor de productie van progesteron. Het gele lichaam leeft doorgaans ongeveer 10-14 dagen, als er geen bevruchting plaatsvindt, zal deze uiteenvallen, daalt progesteron en start de menstruatie. Als de bevruchting en implantatie wel plaatsvinden zorgt het zwangerschaps-hormonen hCG ervoor dat het gele lichaam nog ongeveer 10 weken in stand kan blijven.

Als de ovulatie niet plaatsvindt en het gele lichaam zich niet ontwikkeld blijft het progesteron niveau laag. Ook oestradiol is dan lager. Dit kan leiden tot geen of onregelmatige baarmoederbloedingen.

ZWANGERSCHAP en ZWANGER WORDEN

Progesteron is vooral bekend als zwangerschapshormoon bij vrouwen, het speelt een centrale rol bij zwanger worden en zwanger blijven. De naam progesteron betekent "het bevorderen van de zwangerschap".

Tijdens de eerste tien weken van de zwangerschap wordt progesteron nog uitgescheiden door het corpus luteum (gele lichaam), daarna neemt de placenta de productie over om steeds grotere hoeveelheden te produceren.



Progesteron veroorzaakt een aantal veranderingen in het voortplantingssysteem en de borstklieren. Deze effecten omvatten:

- Overgang van het endometrium van de proliferatieve fase naar de secretoire fase (decidua)
- Voorbereiding van het endometrium voor mogelijke implantatie
- Zwangerschap in stand houden
- Vermindering van de spieractiviteit van de baarmoeder
- Vermindering van de gevoeligheid voor oxytocine
- Vermindering van de prostaglandinesynthese
- Het stimuleren van de ontwikkeling van lobuli en borstkanalen in borstweefsel
- Hoge niveaus van progesteron tijdens de zwangerschap dienen mede om de borstklieren voor te bereiden op borstvoeding

Kort voor de geboorte beginnen de progesteron-niveaus dramatisch te dalen om de bevalling mogelijk te maken. De verhoogde niveaus van zowel progesteron als allopregnanolon, die tijdens de zwangerschap aanwezig zijn, nemen na de bevalling geleidelijk af naar basisniveau.

Deze op zich natuurlijke ontwikkeling kan bij moeder leiden tot een postpartum depressie; een neuro psychiatrische aandoening.

Deze aandoening heeft ook indirect consequenties voor de ontwikkeling van de pasgeborene voor wat betreft de gezondheid, de emotionele stabiliteit en het gedrag.

In tegenstelling tot oestrogenen speelt progesteron geen of nauwelijks een rol bij de feminisering.

Bescherming baarmoeder en borstweefsel

Hoewel de orale beschikbaarheid van progesteron niet hoog is, heeft het PEPI-onderzoek overtuigend aangetoond dat progesteron het endometrium bescherming biedt bij vrouwen, die oestrogenen gebruiken na de menopauze. Deze placebo-gecontroleerde PEPI-studie onderzocht de werkzaamheid van natuurlijk gemicroniseerd progesteron voor de preventie van baarmoederslijmvlieshyperplasie en vergeleek deze met een placebogroep en 2 verschillende MPA toedieningen. MPA=medoxy-progesteronacetaat en is één van de meest gebruikte farmaceutische progestins.

Uit dit onderzoek kwam naar voren dat natuurlijk progesteron, toegediend gedurende 12 dagen voor het naar bed gaan, het baarmoederslijmvlies net zo effectief beschermende als MPA. Soortgelijke bevindingen werden eerder gemeld uit andere onderzoeken.

In de borsten veroorzaakt progesteron een neerwaartse regulatie van oestrogeen-receptoren en remt het de door oestrogenen geïnduceerde proliferatie van epitheelcellen. Daarnaast heeft progesteron een apoptose

inducerend effect. Samen met de remming van het enzym 17-beta-HSD, die vooral actief is bij borstkanker. Dit alles laat zien dat progesteron een beschermend effect uitoefent op borstweefsel.

Biologisch effectieve progesteron gemaakt met micronisatie-technieken worden sinds 1996 in de praktijk gebruikt. Niettemin werd tot 2003 in de farmaceutische geneeskunde de voorkeur gegeven aan synthetische progestagenen boven progesteron. Het verhoogde risico op borstkanker dat werd gerapporteerd in de WHI-studie (1.23) en de Million Woman Study (2.00) is in verband gebracht met de toepassing van synthetische progestagenen.

Progesteron is een neurosteroid

Progesteron behoort tot de groep neurosteroiden, dit betekent dat het in het brein (in neuronen of gliacellen), in het ruggenmerg en het perifere zenuwstelsel wordt geproduceerd. De belangrijkste daarvan is het kalmerende effect dat wordt gecreëerd door de metaboliëten van progesteron zoals allopregnanolon. Dit fenomeen kan goed gebruikt worden bij menopausale vrouwen met slaapstoornissen. Het progesteron wat in de bloedbaan circuleert heeft ook toegang tot het brein en het zenuwstelsel. Ook hier zien we een belangrijk verschil tussen progesteron en progestins. Progestins kunnen niet omgezet worden naar deze kalmerende metaboliëten en kunnen ook de bloed-brein-barrière niet passeren.

De geslachtssteroiden waaronder progesteron, oestradiol & DHEA zijn essentieel voor het functioneren van het zenuwstelsel (o.a. het brein).

Een normale hersenfunctie is niet het enige waarvoor progesteron in het zenuwstelsel nodig is. Een belangrijke rol van progesteron is het beschermen van de hersenen tegen schade en het bevorderen van herstel na letsel. Het doet dit o.a. door de groei en het herstel van de myelineschede, die de zenuwvezels beschermt, te bevorderen.

Glutamaat en GABA zijn de meest voorkomende neurotransmitters in het centrale zenuwstelsel. Glutamaat is de belangrijkste stimulerende neurotransmitter en GABA de belangrijkste remmende neurotransmitter. De functionaliteit van het CZ is afhankelijk van het cruciale evenwicht tussen neurale stimulering en remming. Progesteron en zijn metaboliëten kunnen via neuromodulatie voor deze balans zorgen. Allopregnanolon, een metaboliëten van progesteron, is een positieve modulator van de remmende GABA-receptor. Met andere woorden deze progesteron metaboliëten versterkt de werking van GABA.

De beschermende werking van progesteron is bij vrouwelijke als mannelijke volwassenen algemeen waargenomen. Progesteron speelt bijvoorbeeld een

belangrijke rol in het neurologisch herstel na traumatisch of hypoxisch-ischemisch letsel (d.w.z. ten gevolge van zuurstoftekort) in de hersenen en het ruggenmerg door de oxidatieve schade te verminderen, de mitochondriale functies te behouden en de celdood te verminderen.

Onderzoek bij intensive care-patiënten met acuut traumatisch letsel met een zeer hoog risico op overlijden:

Een groep, die placebo-injecties kreeg en een groep die drie dagen met progesteron-injecties behandeld werd. In de placebogroep stierf 30% van de patiënten en in de progesteron-groep slechts 13%.

Indicaties voor toediening progesteron als crème en/of capsule:

- Geen, weinig of onregelde menstruatie
- Onvruchtbaarheid
- Endometriose
- PMS/PMDD
- Fybrocystische mastopathie
- Preventie van zwangerschapsverlies (eerste 2 maanden)
- Ondersteuning luteale fase tijdens IVF behandeling
- (Peri) menopauze en Postmenopauze

Progesteron heeft een uitstekend veiligheidsprofiel zonder bijwerkingen op lange termijn.

Welke bio-identieke Progesteron producten zijn er:

- *Progesteron-creme, bij voorkeur met rond 2% Progesteron
- *Progesteron-capsules (Utrogestan) 100 en 200mg.
- *Progesteron-capsules-vaginaal (Utrogestan) 200mg

PROGESTINS (synthetische progestagenen)

De benamingen progesteron en progestageen worden vaak ten onrechte door elkaar gebruikt. Progestins zijn niet natuurlijke farmaceutisch gemaakte progestagenen en worden in de geneeskunde gebruikt.

Progestins zijn vaak derivaten van testosteron of 17-hydroxyprogesteron en zijn beter bestand tegen de afbraak door de lever dan natuurlijk progesteron.

De progestins die uit testosteron & 17-hydroxy-moleculen worden gemaakt zijn zo bewerkt dat de progesteron receptoren in het lichaam deze synthetische stof aanziet voor progesteron.

Dit is echter geen perfecte match, ze binden zich namelijk minder goed aan deze receptoren en geven niet dezelfde boodschap door als natuurlijk progesteron. Ook hebben ze de neiging om zich aan testosteron-receptoren te binden. Er zijn veel verschillende soorten progestins.

Progestins verschillen moleculair van natuurlijk progesteron en worden daarom niet omgezet naar dezelfde verbindingen (metaboliëten) als natuurlijk progesteron. Deze stofwisselingsprodukten/metaboliëten van progestins hebben in tegenstelling tot het natuurlijke progesteron geen kalmerende werking (cognitief en angstreductie). En ze bezitten geen neuro beschermende eigenschappen. Ze werken eerder negatief in dit opzicht. De veel gebruikte progestin MPA (medoxyprogesteronacetaat) blijkt negatieve effecten op het zenuwstelsel te hebben en vermindert het gunstige effect van oestradiol. Ook andere progestins laten deze negatieve werking zien.

Progestins worden niet alleen veel in de mensgeneeskunde gebruikt maar ook in de diergeneeskunde. Ze worden het meest gebruikt voor hormonale anticonceptie en hormoontherapie in de menopauze, maar ook bij gynaecologische aandoeningen. In de meeste gevallen worden ze samen gebruikt met synthetische oestrogenen. Progestins zijn verkrijgbaar in tal van verschillende moleculaire samenstellingen of chemische structuren en worden op veel verschillende manier toegediend.

Er zijn zo'n 60 verschillende farmaceutische progestins op de markt hiertoe behoren o.a.:

- Medoxyprogesteronacetaat
- Norgestrel
- Drospirenon
- Gestodeen
- Levonogestrel
- Norethisteron

Ze worden in verband gebracht met aanzienlijke bijwerkingen vanwege hun anti of pro-oestrogeeneffecten, anti- of pro-androgeeneffecten, mineraalcorticoïde effecten en negatieve effecten op het glucose en vetmetabolisme. Tot deze bijwerkingen behoren o.a. hoofdpijn, gevoelige borsten, acné, stemmingswisselingen, misselijkheid, grotere kans op borstkanker en hart- en vaatziekten.

In tegenstelling tot progestins heeft progesteron geen nadelig effect op de glucosebalans. Verschillende onderzoeken hebben laten zien dat bio-identiek progesteron beter wordt verdragen dan synthetische progestins.

Hormonale anti-conceptie (HAC)

Hormonale anticonceptiva bevatten bijna altijd farmaceutische progestins. De verschillende soorten HAC zijn gegroepeerd in vier verschillende generaties en vijf soorten. Vier van de vijf soorten hebben testosteron als basis. De vijfde soort bevindt zich in de 4^e generatie en heeft het diureticum

spironolacton als basis. Dit middel heeft een sterk anti-androgeen effect en heet Drospirenon.

HAC kunnen worden onderverdeeld in:

- * Gecombineerde HAC, meestal ethinyl-oestradiol en een progestin.
- * Mono-HAC, deze bevatten alleen een progestin.

Ze omvatten pillen, spiraaltje, vaginale ringen, pleisters, injecties en implantaten.

Conclusie:

Het mag duidelijk zijn dat de verschillende niet-bioïdentieke-farmaceutische 'knutsel-hormonen', de progestins, een geheel andere werking laten zien dan het natuurlijk geproduceerde progesteron. Ze werken het eigen progesteron tegen en hebben beduidend meer bijwerkingen dan het bio-ïdentieke progesteron.

Alles is duidelijk terug te zien in het werkingsprofiel van beide soorten. Waar progesteron een zeer belangrijke rol speelt bij voortplanting, het enige waar moeder-natuur en vader tijd blind voor gaan, doen de progestins precies het tegenovergestelde, ze belemmeren de voortplanting.