

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.

Nr. 55  
November  
2024

## ENERGIE #2

### Stress, Voeding en Microben

#### **STRESS en MITOCHONDRIA**

Stress wordt gedefinieerd als een reactie van de hersenen en het lichaam op het bevorderen van de aanpassing aan echte of ingebeelde bedreigingen voor de homeostase van het lichaam. Deze kan niet optreden zonder energie, elke actie, hoe klein ook, vereist energie.

Er zijn geen fundamentele verschillen in de moleculaire samenstelling van dode en levende organismen. Maar het is een vereiste voor levende organismen om een constante stroom van energie door en tussen de verschillende organen en weefsels te laten stromen.

Deze stroom van energie ondersteunt de beweging, chemische reacties en de dynamische veranderingen in de positie en organisatie van moleculen die nodig zijn om elk element van de stressreactie zoals denken, voelen, bewegen te kunnen uitvoeren.

**Zonder energie kan het organisme niet op stress reageren en sterft het. Stressaanpassing vereist energie**



Omdat alle vormen van reacties op stress een grotere dan de normale behoefte aan energie met zich meebrengen is het goed te begrijpen, dat de mitochondria hierbij een grote rol spelen.

De verschillende vormen van stress zijn o.a.:

- Psychische stress
- Fysieke stress
- Energetische stress (te weinig nutriënten)
- Oxidatieve stress

Hoewel de fundamentele-biologische functies energie vereisen, bijvoorbeeld voor het onderhoud van cellen, ligt de energiebehoefte voor stressreacties vele malen hoger. Dit is de reden om op de relatie tussen energie en stress dieper in te gaan.



Deze vier hoofdelementen verbinden mitochondria met stress:

- \*Energie is nodig op moleculair, cellulair, (epi) genetisch en systemisch niveau om componenten van stressreacties in stand te houden.
- \*Cortisol en andere steroïdhormonen worden geproduceerd en gemetaboliseerd door mitochondria.
- \*Omgekeerd reageren mitochondria op neuro-endocrine metabolische stressmediatoren.



\*Manipuleren van mitochondriale functies veranderen de gedragsmatige en fysiologische reacties op stress.

## **Mitochondria leveren zowel de energie als ook de signalen, die stressaanpassing mogelijk maken en aansturen.**

Mitochondria zorgen er op twee manieren voor dat het lichaam op stress kan reageren:

\*Ze gebruiken glucose, lipiden, aminozuren en zuurstof om intracellulair energie te leveren, via de omzetting van deze stoffen tot ATP.

\*Op een verwante manier, zoals hierboven beschreven, dragen ze ook bij aan de aanmaak van stress en seksehormonen, die dezelfde stoffen in de bloedsomloop mobiliseren.

De mitochondria zijn met name in de bijnierschors, waar cortisol wordt aangemaakt als reactie op ACTH uit de hypofyse, in grotere aantallen aanwezig.

Mitochondria kunnen binnen enkele minuten reageren op verhoging van niveaus van glucose en lipiden door **fusie** te ondergaan, wat leidt tot verlenging en vertakking van kleinere mitochondria of **fissie**.

Als een gevolg hiervan fragmenteren de langere mitochondria tot kortere bolvormige organellen.

## **Mitochondria regelen de reactie op stress.**

### **Energetische stress**

Verstoringen van de energiebalans door energetische stress kunnen leiden tot kritische veranderingen in de HHB-as (Hypothalamus-Hypofyse-Bijnier-as) en vice-versa.

Voedselinname van "lage" kwaliteit (bewerkt voedsel, verzadigd vet, geraffineerde koolhydraten en weinig vezel) wordt in verband gebracht met een hoger basaal cortisolniveau.

Cortisol maakt energie vrij voor verschillende weefsels; het verhoogt de afbraak van niet-koolhydraatbronnen, b.v. aminozuren en zet glycerol om naar glucose (gluconeogenese) in de lever. Eveneens breekt cortisol vetweefsel af om energie vrij te maken. Cortisol doet dit terwijl ze gelijktijdig de opname van glucose remt en de gevoeligheid van de insuline receptoren omlaag brengt. Dit resulteert in de toename van de circulerende glucose en vrije vetzuren in het bloed.

De energiebalans wordt gehandhaafd door meerdere orgaansystemen met als belangrijk startpunt de hypothalamus. De volgende belangrijke systemen spelen hierbij ook een rol:

- \* het hormonale (endocriene) systeem
- \* het immuunsysteem
- \* het spijsverteringsstelsel
- \* het bewegingsapparaat
- \* het vetweefsel
- \* het zenuwstelsel

Een grote mate van energiestress kan leiden tot mitochondriale disfunctie, wat betekent dat cellen metabolisch ontstoken raken.

Deze ontsteking bevordert op haar beurt ook de mitochondriale disfunctie.

Cortisol speelt een belangrijke rol in cellen, in het bijzonder bij elke vorm van stress. Cortisol is vaak een “aan-uit knop” voor de cel. Als de niveaus hoog zijn staat de cel “aan” en als de niveaus laag zijn staat de cel “uit”.

Als mitochondria niet goed functioneren dan is de cortisol regulator ontregeld en staat de “uit”-knop meer aan. Goed werkende mitochondria zijn dus essentieel voor de werking van cortisol middels de “aan/uit”-knop van cellen. Een ander steroidhormoon; het in de bijniere geproduceerde DHEA, ook wel de tegenhanger van cortisol genoemd, heeft ook een positieve invloed op de mitochondria.

Het verhoogt de mitochondriale massa, vermindert de mitochondriale fissie en verbetert de afvoer van disfunctionele mitochondria.

## **Ontstekingen**

Wanneer mitochondria hun genetisch materiaal niet correct repliceren, proberen ze het te elimineren. Ze voeren het defecte genetische materiaal af naar de endosomen; de cellulaire “prullenbak”. Als deze endosomen teveel “afval” krijgen te verwerken kunnen ze overweldigd raken en stromen ze over. Dat wil zeggen dat de mitochondria gaan lekken.

Lekkende mitochondria zijn verantwoordelijk voor schadelijke ontstekingen. Het ontsnappen van genetisch materiaal uit onze cellulaire batterijen kan ons immuunsysteem aanzetten en een schadelijke immunreactie veroorzaken, omdat het deze de stoffen niet als lichaamseigen ziet. Dit kan leiden tot chronische (zogenaamde laaggradige) ontstekingen, auto-immuunziekten of kanker. In dit opzicht is de wetenschap v.w.b. de pathogenese van dergelijke ziekten (en metabole aandoeningen) tot de conclusie gekomen dat deze ziekten (tenminste in veel gevallen) samenhangen met een ontregeling van de mitochondria.

Chronische ontstekingsziekten worden gekenmerkt door overproductie van vrije radicalen (ROS/RNS). En wel in die mate dat ze vaak niet meer goed opgeruimd kunnen worden, hetgeen schadelijke effecten met zich meebrengt.



## De hersenen

De hersenen worden beschouwd als het centrale orgaan van aanpassing. Men kan stellen dat mitochondria als een centraal onderdeel (organel) van de cel op meerdere niveaus binnen de stressreactie cascade opereert om de aanpassing (homeostase) tot stand te brengen.

Via hun effecten op neuro-endocrine mechanismen sturen mitochondria adaptieve signaleringsprocessen en acties aan. Tegelijkertijd signaleren mitochondria veranderingen in de energievraag en reageren snel, in vorm en functie, op het energie-mobiliserende cortisol en de catecholaminen-hormonen als adrenaline en noradrenaline.

De mitochondriale energie is rechtstreeks van invloed op neuro- endocriene en metabole reacties, op (psychologische) stress, epigenetische regulatie in de hersenen (het aan en uit zetten van genen), voedsel zoekgedrag en psychologische-condities, zoals bijvoorbeeld depressie en onaangepast sociaal gedrag.

De reactie op stress verhoogt vooral de vraag naar energie van het brein, inclusief de oxidatie van glucose en het zuurstofverbruik, omdat er in de hersenen veel meer mitochondria zijn.

De *hypothalamus* is het kliertje onderaan in de hersenen wat de signalen van de buitenwereld ontvangt en via veel verschillende wegen vertaalt naar het lichaam. De hypothalamus bepaalt welke uitwerking een verscheidenheid aan hormonen op lichaamsfuncties hebben en regelt de temperatuur en het circadiaans ritme van het lichaam.

De *hippocampus* is van vitaal belang voor het geheugen, leren, emotie en stressverwerking. Het is bekend dat in deze hersenstructuur voortdurend nieuwe neuronen worden aangemaakt in tegenstelling tot andere hersenstructuren. De hippocampus is daarom sterk afhankelijk van energie.

*Neuronen* hebben-al meer energie nodig dan andere lichaamscellen. Mitochondria zijn dus belangrijk voor het goed functioneren van het zenuwstelsel.

Oestradiol en progesteron spelen in de hersenen een belangrijke neuro-modulerende en neuro-beschermende rol, beïnvloeden de aanmaak van synapsen, de bloedstroom in de hersenen en het in stand houden van de neuronen. Deze processen verlopen voor een groot deel via de mitochondriale functies. Een belangrijke functie van oestradiol en progesteron is dat ze lekkende mitochondria tegengaan, door het terugdringen van ROS en door lipideperoxidatie. (een chemisch proces waarbij lipiden, waaronder vetten afgebroken worden).

## Vrouwen en Mannen

Vrouwen en mannen hebben kwalitatief verschillende mitochondria, maar er is weinig bekend over het verschil in interactie met stress tussen vrouwen en mannen.

Ondanks dat alle mitochondria met hun mtDNA uitsluitend van moeder worden geërfd, komen de verschillen in de eiwitsamenstelling en de functies, die ze uitoefenen pas later in de ontwikkeling tot stand. Als gevolg hiervan zijn er verschillen tussen de seksen voor wat betreft meerdere aspecten van de (werking van de) mitochondria in het volwassen leven.

Dit komt omdat de geslachtshormonen de mitochondriale functie en aanmaak (replicatie) reguleren.



## Chronische Vermoeidheid

Mitochondriale disfunctie is direct gerelateerd aan ernstige vermoeidheid, die op verschillende manieren vooral fysiek tot uitdrukking komt. Het wordt ervaren als een compleet ontbreken van energie en een onvermogen om zelfs eenvoudige taken zonder inspanning uit te voeren.

Hoewel lichte vermoeidheid veroorzaakt kan worden door tal van aandoeningen, heeft matige tot ernstige vermoeidheid betrekking op ontregelde cellulaire energiesystemen. Dat wil zeggen dat de mitochondria niet meer goed functioneren en er minder ATP wordt geproduceerd.

Hier is meestal (chronische) stress, (virus) infectie, ontsteking, voeding en of gebrek aan beweging debet aan.

## VOEDING

Overvoeding met name de overmatige consumptie van bewerkte koolhydraten, dierlijke eiwitten en vetten leidt tot ROS-vorming. Ze zorgen ervoor dat er meer voedingsstoffen in het OXPHOS proces opgenomen worden.

Dit leidt tot meer oxidatieve stress. Dit draagt bij aan de ontwikkeling van onder andere metabole stoornissen met name insuline-resistentie.



Overmatige energieopslag wordt in verband gebracht met onder andere obesitas, het metabool syndroom, diabetes 2 en hart- en vaatziekten.

De belangrijkste voedingsbronnen van energie in de westerse wereld komen uit geïndustrialiseerde en sterk bewerkte voedingsmiddelen. Dit leidt tot een vorm van verslaving en overmatige consumptie van energierijke koolhydraten en vetten, terwijl de consumptie van gezonde voedingsmiddelen als peulvruchten, groenten, fruit, volwaardige granen en yoghurt zonder toegevoegde suiker laag is. Dit leidt onder andere tot een lage inname van micronutriënten en vezels. Dit alles tast de mitochondriale functie aan.

Het westers voedingspatroon wordt gekenmerkt door hoge inname van:

- \*Geraffineerde suiker en graanproducten/producten met toegevoegde glucose en fructose.
- \*Bewerkte vleesproducten
- \*Rood vlees
- \*Gefrituurd voedsel

De hoge inname van zout en macronutriënten als koolhydraten, eiwitten en vetten en transvetten en een lage inname van vezels ligt aan de basis van de mitochondriale ontregeling.

Op moleculair niveau stimuleert het westerse dieet oxidatieve stress, ontstekingen en het verminderen van de werking van antioxidant-enzymen, zoals glutathionperoxidase, catalase en dismutase.

### **Foetale programmering**

Vanwege hun cruciale rol bij het voorzien in de energiebehoefte van de foetus voor zijn groei en ontwikkeling is de mitochondriale integriteit en de communicatie (tussen de verschillende moleculen voor de metabole functies binnen het mitochondrium) essentieel.

Om te kunnen begrijpen hoe de gezondheid van het kind zich tijdens en vlak na de geboorte (peri- en postnataal) ontwikkelt dienen de diverse rollen of functies van de mitochondria bijzonder goed in beeld te zijn.

Bij een zwangerschap worden de biologische systemen van de vrouw op de proef gesteld. Haar lichaam ondergaat dan namelijk vergaande anatomische, fysiologische en biochemische aanpassingen.

Mitochondria zijn het meest voorkomende organel in de eikel en ondergaan aanzienlijke structurele en positionele veranderingen tijdens de innesteling. Als belangrijkste energiecentrale zijn mitochondria van cruciaal belang voor het metabolisme van de moeder, waarvan de groei en de ontwikkeling van de foetus afhankelijk zijn.

*Een voeding met veel dierlijk vet en geraffineerde suikers bij de moeder is in verband gebracht met insulineresistentie, de ontregeling van de eetlust- en verzadiging hormonen, de ontregeling van de immuun functie, de bloeddruk en de nierfunctie van haar nakomelingen.*

Voeding heeft een grote impact op de mitochondriale functie, waarbij overtollige energie en onvoldoende micronutriënten schadelijke gevolgen kunnen hebben voor zowel de gezondheid van de embryo en foetus als voor de moeder.

Wanneer perinatale complicaties optreden wordt voeding vaak op de laatste plaats gezet, omdat prioriteit wordt gegeven aan andere strategieën zoals het voorschrijven van medicijnen, waardoor de gunstige effecten van voeding worden beperkt.



## **Vitamine D (Cholecalciferol)**

Vitamine D is nodig om de werking van de mitochondriale 'ademhalingsketen' in stand te houden. In het geval van vitamine D tekort neemt de mitochondriale ademhaling af. Dieronderzoek laat zien dat een vitamine D tekort resulteert in verminderde mitochondriale ademhaling in de skeletspieren, wat kan leiden tot spierversmoeidheid en prestatie afname. Vitamine D bevordert mitochondriale homeostase en voorkomt DNA-schade veroorzaakt door ROS, eiwit en lipidenoxidatie.

Door ontsteking, oxidatieve stress, calcium en ROS veranderingen wordt het functioneren van de mitochondria bemoeilijkt. Vitamine D speelt hierbij een belangrijke rol.



## **BACTERIËN en VIRUSSEN (Microben)**

Mitochondria zijn, zoals in #1 aangegeven, afstammelingen van oude zuurstof bacteriën, die een samenwerking aangingen met oeroude anaerobe microben (archaea). Er is een groeiend aantal bewijzen dat bacteriële pathogenen en virussen zich richten op de mitochondria van de gastheer of vrouw via verschillende mechanismen om de (immuun) reactie van het lichaam te verstoren en om de overleving van bacteriën en virussen te verbeteren.

### **Virussen**

Omdat de mitochondria voordat ze geaccepteerd werden door andere cellen (archaea) in de oersoep ooit bacteriën waren, kan er een scenario geschetst worden waarin virussen de mitochondria aanvallen. Al lang bekend is dat virussen (bacteriofagen) regelmatig bacteriën aanvallen, omdat ze een gastheer of vrouw nodig hebben om zich te vermenigvuldigen. Op dezelfde wijze kunnen virussen mitochondria aanvallen.

De bacteriën vechten op hun beurt terug met behulp van een oude vorm van het immuunsysteem, het CRISPR-cas systeem, dat genetisch materiaal van virussen in stukken hakt. Het is dan ook goed te begrijpen dat virussen het vaak voorzien hebben op de mitochondria in de cel, omdat ze een bacteriële oorsprong hebben.

Zo is het dus ook niet verrassend dat SARS-CoV-2 als onderdeel van het COVID-19-syndroom de mitochondria aanvalt. De virale aanval op de mitochondria begint enkele uren na de infectie, waarbij genen worden aangezet die de mitochondria in stukken breken (fissie) en hun membranen laten lekken.

Coronavirussen beschadigen de mitochondria op twee manieren:

- Door de mitochondria gerelateerde genexpressie naar hun hand te zetten.
- Door een directe eiwit-eiwit interactie. Als SARS-CoV-2 de cel infecteert kaapt het de eiwitaanmaak-machinerie van de gastheer of vrouw om nieuwe viruskopieën te maken. Deze virale eiwitten richten zich echter ook op de eiwitten van het lichaam, waardoor deze niet meer goed functioneren.

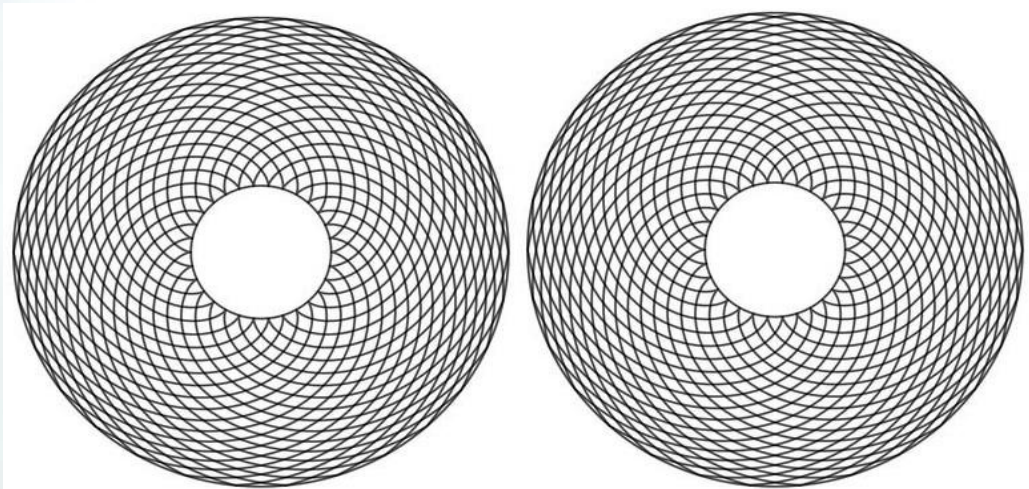
### **Long COVID**

Mitochondria zijn niet alleen energiecentrales van de cel. Eén van de vele functies van de mitochondria is het reguleren van de luchtstroom door de longen. Dit is een belangrijke functie; het leidt namelijk bloed weg van gebieden waar de longen ontstoken zijn naar beter geventileerde (long) lobben, hetgeen de zuurstof opname optimaliseert.



Doordat het virus de mitochondria beschadigt in de gladde spieren van de longslagader laat het de bloedstroom doorgaan naar de gebieden in de longen die ontstoken zijn. Dit verlaagt het zuurstof niveau (en moeten ernstig zieke Covid patiënten aan de beademing en in coma gebracht worden)

Na eliminatie van het virus blijft de remming van genen die gelinkt zijn aan OXPHOS bestaan. Dit kan de reden zijn dat het moeilijk is om op deze manier Long Covid te behandelen.



## Microbiota – Mitochondria

Het menselijk lichaam is niet alleen gastheer of vrouw voor mitochondria, maar ook voor een zeer grote groep microben waarvan de darm microbiota het belangrijkste zijn. Het is steeds duidelijker geworden dat de darm microbiota metabolieten produceren, die het aanmaken van nieuwe mitochondria en het functioneren ervan beïnvloeden. Dit wil zeggen dat ze de mitochondriale replicatie in de cellen verbeteren om de ATP productie te verhogen.

Drie metabolieten zijn daarin van belang:

\*Korte keten vetzuren; deze worden verkregen door microbiële fermentatie van onverteerbare vezels door verschillende bacteriesoorten waaronder *Clostridium spp.* en *Butyrivibrio*.

\*Urolithine A.; dit wordt geproduceerd door *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën* uit ellagitanninen, die aanwezig zijn in bepaalde vruchten, bessen en noten.

\*En lactaat (melkzuur) hetgeen door *Lactobacillen* en *Bifidobacteriën* wordt geproduceerd

Deze drie metabolieten dragen bij aan het verhogen van boterzuur. En dit verzadigde korte keten vetzuur kan als een energiebron voor mitochondria dienen.

Metabole gezondheid en mitochondriale gezondheid zijn synoniem. Mitochondria zijn de belangrijkste plaats van oxidatie voor energie. De spieren zijn verhoudingsgewijs het grootste weefselmassa. Hier bevinden zich dan ook de meeste mitochondria. Het zijn eveneens de meest actieve weefsels. Zowel mitochondria als spierfuncties worden positief beïnvloed door fysieke activiteit en voeding. Er is een wisselwerking tussen zowel microbiële als mitochondriale activiteit en spiergezondheid.

Een goede spiergezondheid correleert met hogere boterzuurniveaus en een toename van *Clostridium* en *Lactobacillen*. Anderzijds verbeteren zowel boterzuur als urolithine A de mitochondriale functie en het oxidatieve vermogen van de skeletspieren.

Aangezien een gevorderde leeftijd gepaard gaat met spierverslies (sarcopenie) en microbiota-dysbiose zijn drie factoren belangrijk:

- \*Goede voeding en gezonde darmen
- \*Voldoende fysieke activiteit
- \*Terugplaatsen van hormonen die afnemen: oestradiol, progesteron, DHEA en testosteron.

## LICHAAMSBEWEGING

Lichamelijke activiteit kan de snelheid van het energieverbruik aanzienlijk verhogen, het lichaamsgewicht verminderen, vetaccumulatie minimaliseren en het bruin worden van wit vet bevorderen. Bovendien kan lichaamsbeweging de insulinegevoeligheid verbeteren, glucoseintolerantie omkeren, de afgifte van ontstekingsfactoren remmen en ontstekingen verminderen.

Het leveren van fysieke inspanning kan in principe ook overvoeding tegengaan in de zin dat iemand die fit is makkelijker gezonde voedsel keuze maakt.

De link tussen lichaamsbeweging en metabolismevoordelen is niet lineair. Matige activiteit heeft de meest positieve invloed op de metabole gezondheid, terwijl overmatige lichaamsbeweging het tegenovergestelde effect heeft. Dit laatste veroorzaakt eerder mitochondriale 'ademhaling ziekten' en bloedsuikerafwijkingen. Ook herstelt de glucosetolerantie niet volledig na te zware of te langdurige fysieke inspanningen.



**Het zorgdragen voor goed functionerende mitochondria is nauw verbonden met:**

- Een goede foetale programmering (PPP)
- Gezonde voeding
- Goed functionerende (steroid) hormonen
- Een goed functionerend maag-darmkanaal
- Voldoende beweging en de
- Beperking van alle vormen van stress

**Volgende ECC-letter: ENERGIE #3 Lichaamswarmte**

de Evocircadian