
HOOFDSTUK 6

Wat is natuurlijk progesteron?

Progesteron is een hormoon dat een vooraanstaande rol speelt bij de vruchtbaarheid en bij zwangerschap. Vruchtbaarheid heeft de mens altijd gefascineerd. Alle oude culturen hebben wel hun symbolen, beelden en rituelen daarvoor gekend.

Dat vrouwen elke maand konden bloeden zonder dood te gaan en nieuw leven ter wereld konden brengen, werd als iets sacraals beschouwd; vandaar ongetwijfeld de verering van vruchtbaarheidsgodinnen die in oude tijden in heel de wereld voorkwam. In de Westerse wereld zijn vruchtbaarheid en zwangerschap pas sinds oudtestamentische tijden *geen* bron van religieuze verering meer.

De jaarlijkse natuurlijke paartijd bij bepaalde diersoorten en de maandelijkse periode bij vrouwen deden op den duur het inzicht ontwaken in de mannelijke en vrouwelijke rol bij de voortplanting. Die vruchtbaarheidscycli waren duizenden jaren voor Christus al bekend.

De oude Grieken kenden het woord *oestrus*, ‘opwinding’, ‘liefdesverlangen’, waarmee thans een cyclische periode van seksuele activiteit (brunst) wordt aangeduid. Andere culturen hadden hun eigen termen om de paardrift en paartijd van zoogdieren aan te duiden. De oorzaken van die cyclische perioden van vruchtbaarheid en bloeding waren bij de oude Grieken onbekend en lagen nog in de religieuze sfeer.

Met de opkomst van patriarchale samenlevingen werd aan vrouwen een andere rol bij de voortplanting toegedacht. In de Middeleeuwen golden vrouwen in Europa louter als ontvangster van het kiemkrachtige zaad van de man.

Die opvatting wekt wel bevreemding, want de vrouwelijke inbreng in het nageslacht is bij mensen duidelijk genoeg, gezien de vele kinderen die sterk op hun moeder lijken.

Pas halverwege de negentiende eeuw brak het inzicht door dat de

vrouw gelijkelijk bijdraagt aan de overgeërfde eigenschappen van haar kinderen.

In 1866 kwam Gregor Mendel, een onbekende Oostenrijkse monnik, met een publicatie over de kruising van erwten, waarin hij de gelijkwaardige rol van mannelijke en vrouwelijke factoren beschreef bij de overerving van kenmerken bij opeenvolgende plantengeneraties.

Ondanks de impuls die er uitging van gelijktijdig verschijnende publicaties van Charles Darwin en A.R. Wallace in 1858 en van Darwins schitterende en zeer succesvolle boek *Origin of Species* in 1859, die handelden over erfactoren en natuurlijke teeltkeuze als hoeksteen van de evolutie, waren de heersende opvattingen inzake mannelijke dominantie zo hecht in de Westerse cultuur verankerd dat het werk van Mendel in die tijd vrijwel onopgemerkt bleef.

Een generatie later, rond 1900, werden die erfelijkheidsprincipes herontdekt door Hugo de Vries, C.G. Correns en Erich Tschermak Seysenegg, drie geleerden die onafhankelijk van elkaar in verschillende landen werkten.

De ontdekking en het gebruik van progesteron

Aan het begin van de twintigste eeuw maakte niet alleen de erfelijkheidsleer een grote sprong voorwaarts, maar ook de kennis van de biochemie van de voortplanting. In 1900 werd de rol van de eierstokken bij de hormonale regulering van het voortplantingssysteem van de vrouw aangetoond.

In 1926 werd het hormoon dat we nu *oestrogeen* noemen in de urine van menstruerende vrouwen aangetroffen, en later werd vastgesteld dat de concentratie van dat hormoon afhing van de fase van de menstruatiecyclus.

Onderzoekers hadden al eerder terecht gepostuleerd dat de eierstokken twee hormonale stoffen produceerden. In 1897 veronderstelden onderzoekers dat de gele lichaampjes (*corpora lutea*) op de eierstokken van drachtige dieren een noodzakelijke functie bij de zwangerschap moesten vervullen.

In 1903 werd aangetoond dat vernietiging van de corpora lutea bij

drachtige konijnen een miskraam veroorzaakte. Toen het belang van het corpus luteum voor de hormoonproductie eenmaal ontdekt was, werd ook het tweede hormoon al gauw gevonden.

In 1929 werd het door het corpus luteum afgescheiden hormoon ontdekt; omdat het noodzakelijk bleek voor het goed verlopen van de zwangerschap werd het progesteron (pro-gestatie = voor de zwangerschap) genoemd.

Zoals gezegd bevatten de eierstokken bij de geboorte honderdduizenden blaasjes, *follikels* genaamd, die elk een eicel (*ovum*) bevatten. Bij elke menstruatiecyclus worden er zo'n 150 follikels geactiveerd om hun eitje te laten rijpen. Als één zo'n follikel naar de buitenkant van de eierstok is gekomen en z'n eitje heeft vrijgegeven (de ovulatie of eisprong), groeit die follikel uit tot corpus luteum, een 'fabriekje' van progesteron.

Het progesterononderzoek is een tijdlang moeizaam verlopen, doordat uit de eierstokken van zeugen zo weinig progesteron verkregen werd. Aan het eind van de jaren dertig bleek echter dat de placenta in betrekkelijk grote hoeveelheden progesteron aanmaakte, en sindsdien werden placenta's na de geboorte van baby's diepgevroren bewaard; daar kon genoeg progesteron aan onttrokken worden voor experimenteel onderzoek en klinische toepassing.

Toen ontwikkelde Russell E. Marker in 1939 een methode om sarsapogenine, een sapogenine uit de sarsaparillaplant, in een progesteronachtige verbinding om te zetten. Kort daarna wist hij diosgenine uit de wilde yam (*Dioscorea villosa*) in progesteron om te zetten, met een uitstekende opbrengst van 40%. Dankzij die productiemethode daalde de prijs van progesteron spectaculair.

Progesteron bleek een vetoplosbare verbinding te zijn, die bij oraal gebruik een betrekkelijk geringe uitwerking had omdat het grotendeels weer snel via de lever wordt afgevoerd. Als progesteron in plantaardige olie wordt opgelost en wordt ingespoten, wordt het snel door het lichaam opgenomen en heeft het wel een krachtige uitwerking. Helaas bleken intramusculaire injecties in doses boven de 100 mg plaatselijke irritatie en pijn te veroorzaken, waardoor de toepassing ervan enigszins beperkt bleef.

Artsen die doorkneed waren in de geheimen van het hormonale

evenwicht, kwamen echter tot de bevinding dat progesteron opvallend werkzaam was bij de behandeling van patiënten met het premenstrueel syndroom (PMS), zoals het nu genoemd wordt, en als middel om miskramen te voorkomen. Progesteron wordt ook goed opgenomen in de vorm van een rectale of vaginale zetpil en die toedieningsmethode wordt nog steeds toegepast, hoewel de meeste vrouwen er een beetje vies van zijn. Katherina Dalton, een arts uit Londen, is wereldberoemd geworden door haar succesvolle PMS-behandelingen met transrectale progesteron.

Aan het begin van de jaren vijftig werden in duizenden plantensoorten werkzame hormoonachtige substanties aangetroffen. Zoals gezegd komt de sterol diosgenine in een aantal wilde tropische yamsoorten voor met de Latijnse naam *Dioscorea*, en kan die stof goedkoop worden omgezet in precies dezelfde stof als het menselijke progesteron. (De wilde yam is een ander soort dan de yam die men in Noord-Amerika eet. Die yams zijn zelfs geen echte yams en hebben weinig tot geen plantensteroïde werking.)

Bovendien werd al gauw ontdekt dat uit diosgenine afgeleid progesteron kon worden gebruikt om goedkoop synthetische varianten van progesteron (progestagenen) met een krachtige progestatieve werking te maken, evenals synthetisch oestrogeen en testosteron; de commerciële toepassingen daarvan waren uiterst profijtelijk. Tegenwoordig wordt diosgenine ook uit sojabonen gehaald.

Synthetische hormonen die *niet in de natuur voorkomen*, zijn veel profijtelijker voor de farmaceutische industrie dan natuurlijke hormonen, omdat ze gepatenteerd kunnen worden.

De farmaceutische bedrijven richtten zich dan ook al gauw op het ontwikkelen van nieuwe patenteerbare synthetische vormen van progesteron uit natuurlijk, op yam gebaseerd progesteron. Zo kwamen er nieuwe 'progestatieve' stoffen die langer in het lichaam bleven en ook bij oraal gebruik werkzamer waren.

Die stoffen worden progestagenen genoemd, synthetische stoffen met een progesteronachtige werking, die het baarmoederslijmvlies in de secretiefase brengen en houden. Ze vertonen niet alle biologische activiteit van natuurlijk progesteron en zijn ook minder veilig.

Ondanks de vele mogelijke bijwerkingen ervan (zie blz. 97) zijn pro-

gestagenen populair geworden wegens hun contraceptieve werkzaamheid en als bescherming tegen het met oestrogeen samenhangende risico van baarmoederkanker.

Het geeft te denken dat de farmaceutische bedrijven in hun streven geld te verdienen aan het welzijn van vrouwen uitstekende natuurlijke hormonen die ons lichaam goed kent en kan benutten omzetten in synthetische verbindingen met een soortgelijke hormonale werking maar met schadelijke bijwerkingen. De afgelopen twee decennia is er nauwelijks onderzoek gedaan naar natuurlijk progesteron. Zo wordt de voortgang van de wetenschap beïnvloed door industriële winstoogmerken.

De farmaceutische bedrijven, die zulke middelen op de markt brengen, hebben veel artsen een rad voor de ogen weten te draaien wat de betekenis van 'progesteron' betreft. Menig arts denkt dat die synthetische producten gewoon progesteron zijn! Omdat progestagenen tal van ongewenste en mogelijk gevaarlijke bijwerkingen kunnen hebben, zijn artsen voorzichtig geworden met het voorschrijven van middelen waarvan ze denken dat het natuurlijk progesteron is, een stof waarvan bij fysiologische doseringen (dezelfde hoeveelheid die het lichaam maakt) geen bijwerkingen bekend zijn.

In de medische literatuur duikt die begripsverwarring steeds weer op. Allerlei auteurs en artikelen spreken van de diverse gezondheidsrisico's van progesteron waar progestagenen bedoeld worden, en de argeloze lezer raakt de draad kwijt.

Deze onwetendheid over progesteron dateert al van jaren geleden; was er al toen ik in 1955 afstudeerde aan mijn medische opleiding. Ook ik was aanvankelijk één van die doktoren die oestrogeen voorschreef.

Na mijn afstuderen aan de University of Minnesota Medical School, werkte ik als arts-assistent in het Minneapolis General Hospital en vervolgens bijna een jaar in de praktijk van een geniale arts in een kleine plaats in Minnesota. Na nog twee interessante jaren als arts-officier bij de Marine in de Pacific, opende ik in 1959 mijn eigen praktijk, in het noorden van Californië.

Ik voelde me zelfverzekerd, ervaren en goed opgeleid. Ik was goed in het uitleggen van de werking van anticonceptie en was uitgever gewor-

den van een medisch maandblad. Wat bleef, was mijn worsteling met de vragen van vrouwen die bij mij kwamen met premenstruele klachten, zoals een opgeblazen gevoel, vochtretentie en emotionele problemen en die mij vertelden dat hun vroegere dokter hen met succes met ‘progesteroninjecties’ had behandeld.

Mijn behandelingen met vochtafdrijvende medicijnen, anticonceptiehormonen of milde kalmerende middelen waren gewoonlijk niet succesvol en onze lokale apotheken leverden niet langer injecteerbaar progesteron. Het gebruik van natuurlijk progesteron bij deze klachten was van korte duur geweest en van voor mijn tijd als arts. De vloed aan synthetische hormonen had dit tijdperk beëindigd.

De laatste tijd ondervindt natuurlijk progesteron en de klinische toepassing daarvan een herwaardering, doordat steeds meer vrouwen ontevreden zijn over hun hormoonsuppletie therapie met synthetische producten. Huisartsen die het hormoonevenwicht zo lang aan de zorg van gynaecologen en endocrinologen hebben overgelaten, verdiepen zich weer in hun handboeken.

Zelf ontvang ik wekelijks honderden brieven en e-mails van vrouwen en van artsen en anderen uit de medische sector uit Noord-Amerika en Europa, die met veel succes allerlei gezondheidsklachten van vrouwen met natuurlijk progesteron hebben behandeld. Er is een stille revolutie gaande onder degenen die natuurlijk progesteron hebben ontdekt en met vrucht gebruiken.

Wat is progesteron nu precies?

Bij menstruerende vrouwen is progesteron een van de twee voornaamste hormonen, naast oestrogeen en testosteron, die door de eierstokken van menstruerende vrouwen worden geproduceerd. Zoals al eerder gezegd, wordt progesteron afgescheiden door het gele lichaam op de eierstok.

Dat begint vlak voor de ovulatie en neemt daarna snel toe. In de laatste twee weken van de menstruatiecyclus is progesteron het voornaamste vrouwelijke geslachtshormoon. Progesteron is noodzakelijk voor het voortleven van de bevruchte eicel, de daaruit ontwikkelde

embryo en foetus tijdens de zwangerschap, als de productie van progesteron door de placenta wordt overgenomen.

Progesteron wordt uit de sterol pregnenolone gevormd, die weer uit cholesterol wordt gevormd, die op zijn beurt uit acetaat wordt gevormd, een product van de suiker- en vetafbraak in het lichaam. In alle lichaamscellen (behalve de rode bloedcellen) bevinden zich kleine ‘energiecentrales’, *mitochondriën* genaamd, die cholesterol omzetten in pregnenolone, dat in de eierstokken en bijnieren weer in progesteron wordt omgezet.

Progesteron komt in de bloedbaan en wordt door het lichaam gebruikt of via de lever uitgescheiden. In de eierstokken is progesteron de precursor (voorstof) van oestrogeen, testosteron en alle belangrijke bijnierschors hormonen.

Tabel 1. Vergelijking van de synergetische werkingen van oestrogeen en progesteron

Werkingen van oestrogeen	Werkingen van progesteron
Zorgt voor groei van baarmoederslijmvlies	Houdt het secretieve baarmoederslijmvlies in stand
Stimuleert borstcellen (knobbeltjes in de borsten ^a)	Beschermst tegen borstknobbeltjes (fibrocystische mastopathie)
Bevordert opbouw van lichaamsvet en gewichtstoename ^a	Bevordert het vetverbruik
Zout- en vochtretentie	Natuurlijk diureticum
Depressie, angst en hoofdpijn ^a	Natuurlijk antidepressivum en temperst angst
Cyclische migraine ^a	Voorkomt cyclische migraine
Slecht slaappatroon ^a	Verbeterst het slaappatroon
Hindert de werking van schildklierhormoon ^a	Bevordert de werking van schildklierhormoon
Verstoort de regulering van het bloedsuikergehalte ^a	Normaliseert de bloedsuikerspiegel
Bevordert het risico op bloedstolsels ^a	Normaliseert de bloedstolling
Weinig tot geen effect op de geslachtsdrift ^a	Helpt de geslachtsdrift herstellen
Zinkverlies, koperretentie ^a	Normaliseert het zink- en kopergehalte

Vermindert het zuurstofgehalte in alle cellen ^a	Herstelt het juiste zuurstofgehalte in de cellen
Veroorzaakt baarmoederkanker ^a	Voorkomt baarmoederkanker
Verhoogt het risico op borstkanker ^a	Helpt borstkanker voorkomen
Verhoogt het risico op prostaatkanker ^a	Vermindert het risico op prostaatkanker
Vertraagt botverlies	Bevordert de botweefselopbouw
Verlaagt de vaattonus (doet bloedvaten uitzetten)	Herstelt de normale vaattonus
Ontketent auto-immuunziekten ^a	Voorkomt auto-immuunziekten
Creëert progesteronreceptoren	Verhoogt de gevoeligheid van oestrogeenreceptoren
Verlicht opvliegers ^c	Noodzakelijk voor voortleven embryo
Voorkomt vaginale droogheid en atrofie van het slijmvlies ^c	Precursor van de biosynthese van corticosteroiden
Verhoogt het risico van galblaasaandoeningen ^a	Voorkomt spasmen in de coronaire arteriën en atherosclerotische plaque
Verbeterd het geheugen ^c	
Verbeterd slaapstoornissen ^c	Slaperigheid, depressiviteit ^b
Verbeterd de gezondheid van de urinewegen ^c	Spijverteringsproblemen ^b
Verlicht nachtelijk zweten ^c	

^a Duidt aan dat deze effecten door oestrogendominantie of een disbalans van oestrogeen door te weinig progesteron worden veroorzaakt.

^b Duidt aan dat deze effecten door een teveel aan progesteron worden veroorzaakt.

^c Duidt aan dat deze effecten door een tekort aan oestrogeen worden veroorzaakt.

© Copyright 2001 Hormones Etc., Inc.

Uit progesteron worden niet alleen de andere geslachtshormonen gevormd, zoals de oestrogenen, maar ook de corticosteroiden (bijnierschorshormonen), die onder meer van belang zijn voor stressreacties, het suiker- en elektrolyteevenwicht, de bloeddruk en het voortleven van de ongeboren vrucht.

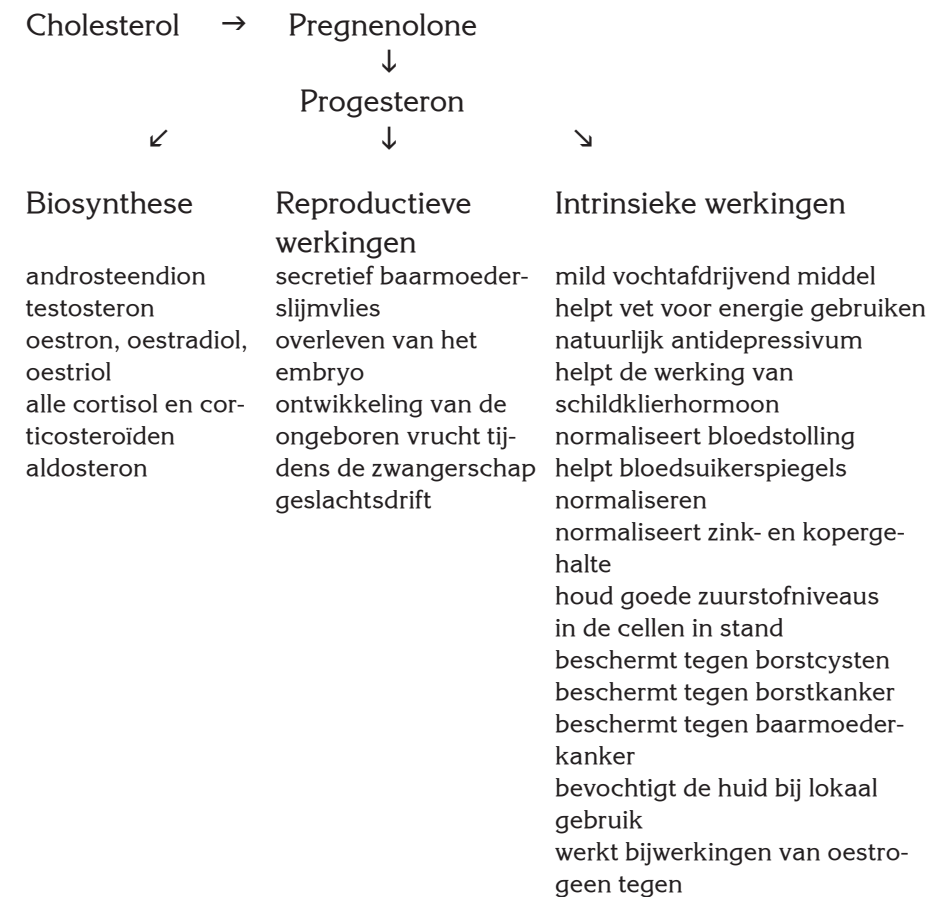
Met progesteron als precursor van zo veel andere hormonen is het

niet verwonderlijk dat een progesterontekort zo veel uiteenlopende problemen kan veroorzaken.

Kort samengevat zijn de drie voornaamste functies van progesteron:

1. Het in stand houden van de zwangerschap en bevorderen van de ontwikkeling van de ongeboren vrucht.
2. Het bevorderen van allerlei lichaamsfuncties.
3. Het dienen als precursor van andere steroïde hormonen.

Progesteron staat centraal bij de biosynthese van andere hormonen, maar vervult nog tal van andere functies in het lichaam. (Zie voor een compleet overzicht van die functies de appendix op blz. 445)



Figuur 5: De vele rollen van natuurlijk progesteron

De productiecyclus van progesteron

De progesteronspiegel in het lichaam van de vrouw vertoont tijdens haar maandelijkse cycli duidelijke pieken en dalen. Bij de ovulatie en de ontwikkeling van het corpus luteum stijgt de eierstokproductie van progesteron snel van 2 tot 3 mg per dag tot gemiddeld zo'n 22 mg per dag, met ongeveer een week na de ovulatie een piek van zo'n 30 mg.

Als er geen bevruchting plaatsvindt, daalt de aanmaak van progesteron na tien tot twaalf dagen weer sterk. Door die plotselinge daling van de progesteronspiegel (en ook van de oestrogeenspiegel) vindt de menstruatie plaats (dat wil zeggen het afstoten van het secretieve baarmoederslijmvlies – de baarmoederwand) waarna de menstruatiecyclus weer opnieuw begint.

Progesteron en de voortplanting

Progesteron is het hormoon dat het voortleven van de bevruchte eicel mogelijk maakt. Het houdt het baarmoederslijmvlies in stand, waar het bevruchte eitje zich innestelt en dat het zich ontwikkelende embryo voedt in de eerste fase van de groei. De toevloed van progesteron bij de ovulatie stimuleert ook de geslachtsdrift, ofwel de voortplantingsdrang, die erop gericht is eicel en zaadcel samen te brengen. Heeft moeder natuur het niet mooi voor elkaar?

Tijdens de zwangerschap is progesteron nodig om het voortijdig afstoten van het baarmoederslijmvlies te voorkomen. Als de progesteronspiegel daalt of als de progesteronreceptoren geblokkeerd zijn, gaat het embryo verloren (miskraam). Dat is ook de werking van de vruchtafdrijvende antiprogesteronverbinding RU-486.

Als de placenta zich ontwikkelt, wordt de progesteronproductie tijdens de rest van de zwangerschap, tot aan de bevalling, daardoor overgenomen en verder opgevoerd. In de laatste maanden van de zwangerschap produceert de placenta 300 tot 400 milligram progesteron per dag. Een bijzonder hoge hormoonproductie, die meestal in *microgram* per dag wordt uitgedrukt.

Opvallend genoeg zeggen veel vrouwen dat ze zich, afgezien van het

lichamelijke ongemak van het meedragen van al dat extra gewicht en de beklemming van organen als de blaas, in de laatste maanden van de zwangerschap, als de progesteronproductie zeer hoog is, zo prettig voelen!

Bij de geboorte daalt de progesteronproductie plotseling, wat bij sommige vrouwen een postnatale depressie veroorzaakt; deze kan goed met natuurlijk progesteron behandeld worden.

Progesteron werkt, in tegenstelling tot oestrogeen en testosteron, niet in op de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken, en de invloed ervan op de ontwikkeling van de foetus is niet afhankelijk van het geslacht van de baby. De foetus kan zich volgens de eigen DNA-code ontwikkelen, zonder inwerking van de hormonen van de moeder.

Progesteron verhoogt de energieproductie (waarschijnlijk door de schildklierhormoonwerking te stimuleren), wat een lichte verhoging van de lichaamstemperatuur (basaaltemperatuur) veroorzaakt. Men noemt dat de *thermogene* werking van progesteron, aan de hand waarvan vastgesteld kan worden wanneer (en of) de ovulatie plaatsvindt.

De daling van de progesteronspiegel bij de menopauze is verhoudingsgewijs veel groter dan die van de oestrogeenspiegel. Oestrogeen daalt gemiddeld maar zo'n 40 tot 60% van het basisniveau, terwijl de daling van de progesteronspiegel zo'n twaalf maal groter is.

Volgens onderzoek door de Canadese endocrinoloog Jerilynn Prior is bij sommige vrouwen de progesteronspiegel na de menopauze zelfs *lager* dan die van mannen, wat curieus is gezien het belang van progesteron als precursor van alle steroïde hormonen. Bovendien heeft progesteron nog allerlei andere belangrijke functies in het lichaam, waarvan we mogen aannemen dat ze intact moeten blijven voor een goede gezondheid.

Er is geen enkele reden om aan te nemen dat vrouwen na de menopauze minder progesteron nodig hebben dan mannen.

De functies van progesteron in het lichaam

Progesteron heeft tal van nuttige functies in het lichaam. Tabel 1 op pagina 77 geeft daar een indruk van. Omdat progesteron ook beschermt tegen ongewenste bijwerkingen van eenzijdig oestrogeen, hetzij in het lichaam zelf bij anovulatorische menstruatie, hetzij bij oestrogeensuppletie of bij blootstelling aan xeno-oestrogenen, zijn die werkingen ervan ook in de lijst opgenomen.

Oestrogeendominantie bevordert het opnemen van water en natrium door de cellen, wat vochtretentie (een opgeblazen gevoel) en hoge bloeddruk kan veroorzaken. Oestrogeendominantie vermindert ook de hoeveelheid zuurstof in de cellen, gaat de schildklierhormoonwerking tegen, bevordert de afgifte van histamine (wat allergieachtige symptomen veroorzaakt), bevordert de bloedklontering (met verhoogd risico op een beroerte en embolie), verdikt de gal en werkt galblaasaandoeningen in de hand, en zorgt voor koperretentie en zinkverlies.

Zonder tegenwicht van progesteron vermindert oestrogeen ook de geslachtsdrift en vergroot het de kans op borstknobbeltjes (fibrocystische mastopathie), baarmoedermyomen, baarmoeder- en borstkanker. Al die ongewenste bijwerkingen van oestrogeen worden door progesteron tegengegaan.

Het herstellen van een juiste progesteronspiegel staat gelijk aan het herstellen van het *hormoonevenwicht*.

Progesteron en de steroïde synthese

Alvorens in te gaan op de derde belangrijke functie van progesteron, de rol ervan bij de aanmaak van steroïde hormonen, lijkt het me nuttig kort samen te vatten hoe cholesterol en pregnenolone worden gevormd. Cholesterol wordt aangemaakt door de lichaamscellen, met name in de lever, uit acetaat (een kleine verbinding van twee waterstofatomen), een afbraakproduct van de suiker- en vetstofwisseling.

Er wordt vaak gezegd dat het eten van cholesterol de cholesterolspiegel doet stijgen, maar in feite kan die omhooggaan door het eten

van te veel bewerkte koolhydraten zoals suiker en witmeel. Zo'n 75% van onze cholesterol wordt daaruit aangemaakt en komt niet uit de rechtstreekse consumptie van cholesterol.

Het stijgen van de cholesterolspiegel is sterk afhankelijk van de vraag hoeveel suiker, verfijnd zetmeel en verzadigde vetten we eten, en of er genoeg voedingsvezels, vitaminen en mineralen in de voeding zitten, hoeveel lichaamsbeweging we hebben en in welke mate we aan stress zijn blootgesteld. Ook erfelijke aanleg speelt een belangrijke rol.

De hormoonproductie in het lichaam is een dynamisch, fluctuerend proces, dat voortdurend reageert op de wisselende omstandigheden en behoeften van het lichaam. Hormonen reguleren de activiteit van organen en van het lichaam als geheel en vormen een uitgebreid, steeds veranderend netwerk van op het lichaam en op elkaar inwerkende stoffen.

Als zodanig moeten hormonen voortdurend naar de behoefte van het moment worden aangemaakt en ook worden omgezet en uit het lichaam afgevoerd als ze niet meer nodig zijn. De lever zorgt voortdurend voor de omzetting en uitscheiding van hormonen die er via de bloedbaan doorheen gevoerd worden. Progesteron heeft niet alleen zijn eigen hormonale werking, maar speelt ook een sleutelrol bij de vorming van andere hormonen. In diverse organen worden uit progesteron naar behoefte andere hormonen gevormd, met name corticosteroiden, oestrogeen en testosteron.

Die precursorfunctie van progesteron onderscheidt het van veel andere hormonen die eindproducten in het omzettingsproces zijn. Dat wil zeggen dat ze niet verder kunnen worden omgezet en alleen maar kunnen worden afgebroken en uitgescheiden.

De synthetische progestagenen die bij de hormoonsuppletietherapie worden gebruikt, hebben een verandering in hun moleculaire structuur ondergaan. Die lichaamsvreemde, niet-natuurlijke stoffen nemen deel aan de hormoonhuishouding, bezetten progesteronreceptoren, hebben een enigszins andere werking dan natuurlijk progesteron, kunnen niet als precursor voor andere hormonen dienen, zoals bij progesteron wel het geval is, en kunnen moeilijker door het lichaam worden afgebroken en uitgescheiden.

De kans op ongewenste bijwerkingen van die stoffen is dan ook reëel

aanwezig, maar dat verhindert de farmaceutische industrie niet om ze op de markt te brengen en artsen, die het bestaan van natuurlijk progesteron vergeten zijn, voor hun wervende reclame te laten zwichten.

Natuurlijk progesteron is nodig voor een juiste en evenwichtige aanmaak van steroïde hormonen. Het wordt hoog tijd dat artsen en patiënten zich bewust worden van de belangrijke functies ervan voor de gezondheid en de gezondheidszorg.

Progesteron en de hersenen

Hoewel progesteron zelf geen geslachtshormoon is in de zin dat het de mannelijke of vrouwelijke geslachtskenmerken bepaalt, is het net als de andere geslachtshormonen wel van belang voor het functioneren van het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg). De hersencellen hebben een twintigmaal hoger progesterongehalte dan het bloed. Ze moeten er het nodige voor doen om zo'n hoge concentratie te bereiken, en dat doet vermoeden dat progesteron een belangrijke functie in die cellen vervult.

Van progesteron is sinds lang bekend dat het een kalmerende of licht verdovende werking heeft. Deze werking wordt veroorzaakt door een metaboolt van progesteron die *allopreganolone* heet en die werkzaam is in receptoren voor GABA-(gamma-aminoboterzuur)receptoren. GABA is een aminozuur dat als neurotransmitterremmer werkt en een kalmerende uitwerking heeft. De kalmerende werking van progesteron is in hogere doseringen krachtig genoeg om als verdovend middel te dienen; in lage doseringen kan het ons normale slaappatroon herstellen en enigszins kalmerend werken.

Professor Etienne-Emile Baulieu uit Frankrijk heeft uitvoerig onderzoek gedaan naar de werkingen van progesteron op zenuwcellen. Hij heeft ontdekt dat progesteron in Schwann-cellen binnen het centrale zenuwstelsel wordt geproduceerd en daarom een neurosteroïde is. Hij ontdekte ook dat progesteron en pregnenolone het herstel van myeline bevorderen. De myelineschede, die zenuwcellen beschermt, wordt bij sommige neurologische ziekten zoals multiple sclerose beschadigd.

Er zijn nog meer intrigerende studies gedaan aan de Emory University naar de gevolgen van hersenletsel bij knaagdieren. Zo werd ontdekt dat vrouwtjesdieren vaker overleefden en sneller herstelden dan mannetjesdieren. Als de mannetjes echter extra progesteron kregen toegediend, waren die kansen op overleven en herstel even groot. Bij het toedienen van extra oestrogeen deed dat effect zich niet voor.

Emory neurowetenschapper Donald Stein constateerde dat bij een hoge oestrogeenspiegel, de vrouwelijke knaagdieren na hersenletsel 'veel symptomen' vertoonden. Ratten met een hoge progesteronspiegel en een lage oestrogeenspiegel lieten echter weinig tot geen symptomen van hetzelfde soort letsel zien.

Stein constateerde verder dat progesteroninjecties na het letsel, zowel bij vrouwelijke als bij mannelijke ratten het opzwellen van de hersenen voorkwamen. Zwelling is de belangrijkste bron van blijvende schade, zowel bij mensen als bij knaagdieren. Hoe eerder na het letsel de progesteron werd toegediend, hoe groter de bescherming was.

Stein gelooft dat 'het mogelijk is om progesteron te gebruiken ter bescherming van de hersenen, na zo'n letsel'. Hij ontdekte bovendien dat progesteron een beschermende werking had bij knaagdieren na een equivalent van een beroerte.

Dit komt overeen met epidemiologisch onderzoek dat laat zien, dat premenopauzale vrouwen beter van een beroerte herstellen dan mannen en menopauzale vrouwen.

Stein leidt nu een klinisch onderzoek (met mensen) waarbij progesteron wordt gebruikt als een behandeling voor matig tot ernstig traumatisch hersenletsel. Hersenletsel doodt ongeveer 50.000 Amerikanen per jaar en maakt 80.000 mensen invalide; het is duidelijk een ernstig en wijdverbreid probleem en er is op dit moment weinig tot geen conventionele medische behandeling voorhanden.

De Amerikaanse voedsel- en warenautoriteit (FDA) heeft toestemming gegeven voor deze drie jaar durende studie, die wordt gefinancierd door de National Institutes of Health (NIH). Stein gelooft dat progesteron de ontsteking die na een hoofdletsel geregeld tot een gevaarlijke hersenzwelling leidt, vermindert en dat het ook de vorming van vrije radicalen, die bij hersenletsel voor de dood van veel hersencellen kunnen zorgen, kan afremmen.

Het progesteron dat bij de studie wordt gebruikt, wordt gedurende drie dagen intraveneus toegediend. Zijn de resultaten van de pilot veelbelovend, dan wordt het onderzoek naar verwachting de komende jaren uitgebreid naar meer toptraumacentra in andere Amerikaanse steden. Als een van mijn dierbaren hersenletsel zou oplopen, dan zou ik er zeker op toezien dat hij of zij ruime doses progesteroncrème toegediend kreeg.

Wat we momenteel van progesteron en de hersenen weten, is dat het zich selectief in hersencellen concentreert, dat het een kalmerende werking heeft en herstel van hersenletsel bevordert. Verder heeft progesteron een duidelijke uitwerking op het libido, ofwel de geslachtsdrift.

Progesteron en de geslachtsdrift

De eerste pleitbezorgers van de oestrogensuppletietherapie schiepen de mythe dat oestrogeen vrouwen hun leven lang ‘vrouwelijk’ en seksueel aantrekkelijk zou houden. Zonder die wonderpil zouden ze in een seksloze ouwe taart veranderen en onaantrekkelijk voor hun man worden. De misvatting dat oudere vrouwen niet meer in seks geïnteresseerd waren, was wijdverbreid.

In mijn eigen praktijk heb ik van veel *premenopauzale* vrouwen gehoord dat ze inderdaad minder in seks geïnteresseerd waren, maar anderen vertelden me dat ze bij het naderen van de menopauze juist meer zin in seks hadden, terwijl hun man het liet afweten. Mijn indruk was dat het verschil tussen die vrouwen verband hield met de vraag of er al dan niet sprake was van oestrogeendominantie, dat wil zeggen een voortgaande oestrogeenwerking zonder tegenwicht van progesteron (anovulatorische menstruatie).

De vrouwen die hun belangstelling voor seks verloren, hadden last van vochtretentie, borstknobbeltjes (fibrocystische mastopathie), depressiegevoelens, een droge, rimpelige huid en een onregelmatige, soms overvloedige menstruatie.

Geleidelijk kwam ik tot het inzicht dat die tekenen en symptomen indicaties waren van een progesterontekort, als gevolg van de voort-

gaande oestrogeenproductie zonder dat er een ovulatie plaatsvond. Anders gezegd: **het verminderen van de geslachtsdrift hangt samen met een progesterontekort, niet met een oestrogeentekort.**

Patiëntes die een oestrogensuppletietherapie kregen en bij mij kwamen voor de behandeling van hun osteoporose, vertelden me ook dat ze ongelukkig waren met de ophoping van vet bij de heupen en de buik, hun gezwollen borsten en hun afgenomen geslachtsdrift. De oestrogeentherapie had hun geslachtsdrift geen nieuw leven ingeblazen.

Vrouwen die de door mij aanbevolen progesteroncrème gebruikten, vertelden me enthousiast dat hun geslachtsdrift weer helemaal terug was. Van een van hen kreeg ik een kerstkaart waarop ze schreef dat haar botten beter waren, dat haar huid weer jeugdiger was en dat haar man me overigens ook bedankte.

Patiëntes die progesteron gebruikten, vroeg ik naar hun geslachtsdrift. Dan lichtten hun ogen steevast op en vertelden ze me dat hun seksleven sinds de progesteronbehandeling beter was dan de tien of vijftien jaar vóór de menopauze. Progesteron had hun geslachtsdrift weer normaal gemaakt.

Mijn klinische ervaring met die patiëntes strookte niet met wat ik als medisch student had geleerd. Ik had geleerd dat alleen oestrogeen en testosteron essentieel waren voor een normale geslachtsdrift. Farmacologische (abnormaal hoge) doses progesteron die aan mannetjesratten en -hagedissen werden toegediend, bleken de seksuele activiteit te remmen. Maar een onderzoek in 1994 wees uit dat fysiologische (veel kleinere) progesterondoses het tegengestelde effect hadden, namelijk dat ze de geslachtsdrift herstelden.

Hoe zat het dan met de wijfjes?

Een ander recent onderzoek wees uit dat vrouwtjeshamsters waarbij de eierstokken verwijderd waren, geen seksuele activiteit vertoonden, tenzij hersengebieden die de geslachtsdrift reguleren met progesteron, gestimuleerd werden. Als ze alleen met oestrogeen gestimuleerd werden, leidde dat niet tot een normale seksuele activiteit. Als daar progesteron aan werd toegevoegd, was dat wel het geval.

Ik geef toe dat hamsters geen mensen zijn, maar het is duidelijk dat het stijgen en dalen van de afscheiding van geslachtshormonen bij de meeste vrouwelijke zoogdieren het seksuele gedrag zodanig reguleert

dat de kans op paren het grootst is rond de tijd van de ovulatie. Dat is tenslotte ook de primaire functie van de geslachtsdrift.

Uit dat onderzoek blijkt dus dat de geslachtsdrift van oestrogeen en van progesteron afhankelijk is, en waarschijnlijk ook van testosteron. Bij toediening van oestrogeen zonder dat er progesteron aanwezig is, wordt de geslachtsdrift niet gestimuleerd. (Ik zou graag een onderzoek zien waarbij alleen progesteron wordt toegediend!) Bij mensen daalt de oestrogeenproductie bij de menopauze maar 40 tot 60%, terwijl de progesteronspiegel bijna tot nul daalt als er geen ovulatie meer plaatsvindt.

Dat verklaart het verminderen van de geslachtsdrift bij mijn premenopauzale patiëntes die wel het nodige oestrogeen hebben om te menstrueren (of bij postmenopauzale vrouwen die aanvullend oestrogeen krijgen), maar geen progesteron, en het herstel van de normale geslachtsdrift als daarnaast progesteron wordt gegeven.

Testosteron wordt door veel onderzoekers als het hormoon beschouwd dat zowel bij mannen als bij vrouwen met de geslachtsdrift is verbonden. Vrij algemeen wordt aangenomen dat de sterkere geslachtsdrift bij vrouwen ten tijde van de ovulatie samenhangt met een testosteron-‘stoot’.

Dr. Ben C. Campbell en dr. Peter T. Ellison van Harvard University maten speekseltestosteronspiegels bij vrouwen die nog regelmatig menstrueerden. Zij registreerden inderdaad een heel lichte piek in de testosteronspiegel.

Om na te gaan of er bij de proefpersonen (achttien vrouwen tussen de 24 en 42 jaar, gemiddelde leeftijd 29 jaar) inderdaad een ovulatie plaatsvond, werd ook de progesteronspiegel gemeten. Bij zeven van de achttien vrouwen bleek dat verrassenderwijs niet het geval te zijn, hoewel ze wel menstrueerden. Dat is een aanwijzing te meer dat anovulatorische menstruaties bij betrekkelijk jonge, regelmatig menstruerende vrouwen veel voorkomen.

We willen nog eens wijzen op de complexe interactie en het nauw luisterende evenwicht tussen de hormonen in het menselijk lichaam en op het verschil tussen het toedienen van *fysiologische* of *farmacologische* hormoon doses.

Fysiologische doses, die overeenkomen met een functionerend

lichaam, dienen om een bepaald hormoontekort aan te vullen en niet om de normale productie daarvan door het lichaam te overschrijden; ze brengen geen abnormale hormoonwerking in het lichaam teweeg.

Farmacologische doses zijn veel hoger dan de normale productie door het lichaam en leiden niet alleen tot het terugdringen van de natuurlijke hormoonproductie, maar ook tot andere uitwerkingen dan bij normale hormoonspiegels.

In het geval van progesteron kunnen farmacologische doses de geslachtsdrift dan ook remmen, terwijl fysiologische doses die juist stimuleren. In mijn praktijk schreef ik een progesteroncrème voor die maar zo'n 15 à 30 mg per dag afgaf, overeenkomend met de normale progesteronproductie.

Veel artsen schrijven om mij onduidelijke redenen tien- tot twintigmaal hogere doses voor. Het verbaast me niet dat ze dan geen opleving van de geslachtsdrift constateren, zoals bij mijn patiëntes wel het geval is.

Progesteron bij mannen

Progesteron is de precursor van testosteron en corticosteroiden, dat wil zeggen dat het lichaam die hormonen uit progesteron aanmaakt. Progesteron wordt bij mannen in de zaadballen in testosteron omgezet en in de bijnieren in corticosteroiden. Bij mannen is de progesteronspiegel van nature veel lager dan bij vrouwen in hun vruchtbare jaren.

Na de menopauze (en soms al tien tot vijftien jaar daarvoor) daalt bij sommige vrouwen de progesteronspiegel echter tot onder die van mannen van dezelfde leeftijd. Bij gezonde mannen blijft de testosteron- en corticosteroidespiegel over het algemeen tot boven hun zeventigste of tachtigste normaal.

Meer dan vijftien jaar geleden las ik in de *Medical Tribune* een artikel over een onderzoek waarbij mannen aanvullend progesteron kregen toegediend. Bij mannen van rond de twintig had progesteronsuppletie geen waarneembare invloed op hun conditie, vitaliteit en geslachtsdrift.

Wel daalde hun testosteronspiegel dusdanig dat de zaadcellen niet

rijpten. Omdat veel testosteronreceptoren ook ontvankelijk zijn voor progesteron (en met dezelfde uitwerking), is het waarschijnlijk dat een biofeedback-mechanisme in de hersenen de testosteronproductie verlaagt als de progesteronspiegel hoog is.

Farmacologische progesterondoses lijken bij mannen dus alleen maar contraceptief te werken.

Mannen met prostaatkanker worden vaak chirurgisch of chemisch gesteriliseerd om hun testosteronspiegel zo sterk mogelijk te laten dalen; dat zou verdere ontwikkeling van prostaatkanker tegengaan. Zo'n abrupte, bijna totale afwezigheid van testosteron schept een soort mannelijke menopauze, met opvliegers en al.

Hoe vervelend dat ook mag zijn, belangrijker is misschien dat het ontbreken van testosteron binnen zo'n jaar tot een versnelling van het botontkalkingsproces zal leiden. Testosteron kan namelijk net als progesteron nieuwe botvorming bevorderen en de botdichtheid vergroten.

Progesteron en testosteron hebben een soortgelijke uitwerking wat de vorming van nieuw botweefsel betreft. Samen met de corticosteroiden zoeken ze dezelfde osteoblast-receptoren in de botten, waarbij testosteron en progesteron nieuwe botvorming bevorderen, terwijl corticosteroiden die tegengaan.

Als men door sterilisatie opgewekte osteoporose wil voorkomen of behandelen, is aanvullend progesteron ter vervanging van testosteron een veilig middel. Mijn ervaring met het gebruik van progesteron in die omstandigheden is beperkt en onvoldoende voor statistisch valabele gevolgtrekkingen, maar de resultaten zijn tot dusver bemoedigend.

Hopelijk zal nader onderzoek meer licht werpen op dat mogelijk heilzame effect van progesteron.

HOOFDSTUK 7

Het grote verschil tussen progesteron en progestagenen

Veel artsen geloven nog steeds dat synthetische progestagenen, zoals Provera[®] (medroxyprogesteron-acetaat), hetzelfde zijn als natuurlijk progesteron. Dat is een wijdverbreid en hoogst ongelukkig misverstand. Artsen hebben vaak geen tijd om de laatste farmaceutische ontwikkelingen te volgen en gaan af op reclame van farmaceutische bedrijven en op de verhalen van artsenbezoekers.

De farmaceutische bedrijven hebben geen belang bij het verkopen van natuurlijk progesteron, omdat ze dat niet kunnen patenteren, en ze hebben dus ook geen belang bij het financieren van onderzoek of het verstrekken van informatie aangaande progesteron. Onder artsen heerst dan ook alom het misverstand dat natuurlijk progesteron dezelfde mogelijke bijwerkingen heeft als progestagenen, een vergissing die de gezondheid en het welzijn van miljoenen vrouwen in de waagschaal stelt.

Van progesteron dat in fysiologische doses (niet hoger dan het lichaam normaliter zou moeten aanmaken) wordt gebruikt, zijn vrijwel geen bijwerkingen bekend, terwijl synthetische progestagenen er wel heel wat hebben.

Er is veel en uitstekend onderzoek gedaan naar natuurlijk progesteron (zie de referenties op pagina 420-422). Een kleinschalig maar interessant onderzoek door Joel Hargrove et al. (1989) vergeleek oraal toegediend progesteron met Provera[®].

Beide werden samen met verschillende soorten oestrogeen aan menopauzale vrouwen toegediend. De progesterongroep vertoonde een symptomatische verbetering van menopauzesymptomen, een verbeterde cholesterolspiegel, het uitblijven van menstruatie zonder