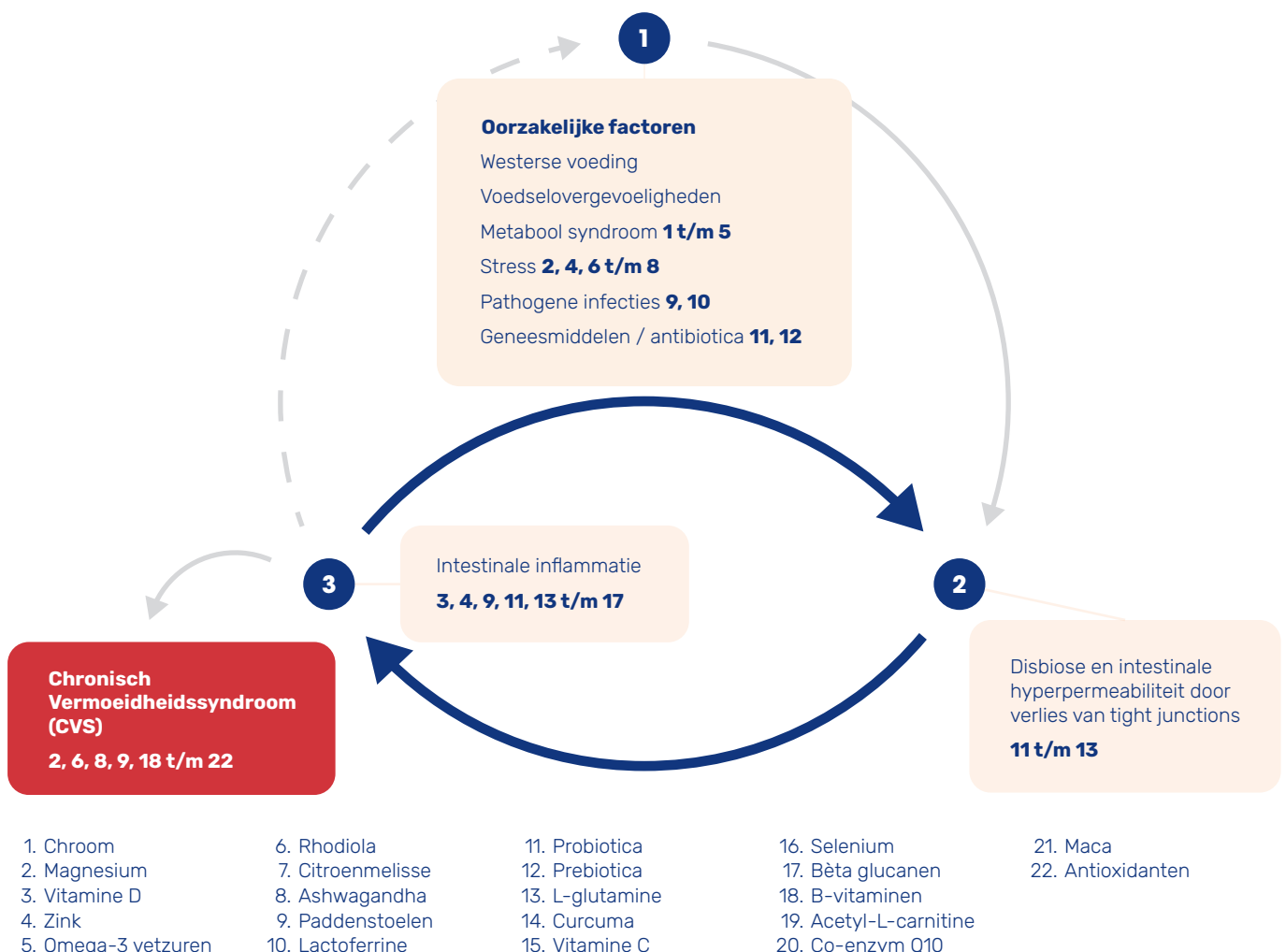


# Chronische vermoeidheid ten gevolge van disbiose en intestinale hyperpermeabiliteit

Diverse factoren, waaronder het voedingspatroon met eventuele voedselovergevoeligheden, het metabool syndroom (gekenmerkt door overgewicht, hypertensie, hypercholesterolemie en te hoge bloedglucose waarden), stress, infecties en medicijngebruik, dragen bij aan microbiële disbiose en intestinale hyperpermeabiliteit.<sup>1</sup> Het gevolg van een hyper-permeabele darm is een activatie van het intestinale immuunsysteem<sup>1</sup> waarbij ontstekingsfactoren het microbioom en het darmepitheel nadelig beïnvloeden.<sup>2</sup> Hierdoor ontstaat er een vicieuze cirkel die zichzelf in stand houdt. Langdurige disbiose en chronische activatie van het immuunsysteem kan uiteenlopende klachten veroorzaken, waaronder het Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS).<sup>3</sup>



Figuur 1. De relatie tussen oorzakelijke factoren (1), disbiose en intestinale hyperpermeabiliteit (2), intestinale inflammatie (3) en het ontwikkelen van CVS, inclusief nutriënten die ondersteuning bieden. De stippellijn geeft een mogelijk versterkend effect weer van de inflammatie op oorzakelijke factoren.

## Chronisch vermoeidheidssyndroom

Bij het chronisch vermoeidheidssyndroom is er een grote verscheidenheid aan klachten waarbij (lichamelijke en/of geestelijke) vermoeidheid die tenminste 6 maanden aanhoudt de boventoon voert. Naast vermoeidheid komen ook spierpijn, gewrichtspijn, hoofdpijn, cognitieve problemen (onder andere geheugen- en concentratieproblemen) en slaapproblemen veel voor. In Nederland heeft zo'n 2% van de bevolking (350.000 mensen) last van chronische vermoeidheid.<sup>4</sup>

Belangrijke oorzaken van chronische vermoeidheid ten gevolge van disbiose en intestinale hyperpermeabiliteit zijn een ongezonde, westerse voeding, voedselovergevoeligheden, pathogene infecties, chronische stress, het metabool syndroom (diabetes, hart- en vaatziekten, overgewicht) en het langdurig gebruik van geneesmiddelen waaronder antibiotica, NSAID's en protonpompremmers.<sup>1</sup> Andere veel voorkomende oorzaken van chronische vermoeidheid zijn hypothyreoïdie, anemie (tekort aan vitamine B12 en ijzer), intoxicaties, bijnieruitputting en ziektebeelden zoals depressie, slaapapneu en kanker.<sup>5</sup>

## Ondersteuning bij CVS

Voor een goede ondersteuning bij chronische vermoeidheid is het belangrijk om de oorzaak van de vermoeidheid te achterhalen. Indien er (bijkomend) sprake is van intestinale hyperpermeabiliteit en inflammatie kan ondersteuning van de darmgezondheid en het immuunsysteem helpen.<sup>6,7</sup> Pro- en prebiotica en L-glutamine ondersteunen de darm en een multi met voldoende vitamine C, vitamine D, zink en selenium levert een goede basis voor het immuunsysteem.

Om vermoeidheid te verminderen en de mitochondriale energieproductie (ATP) te verbeteren kunnen magnesium, acetyl-L-carnitine, co-enzym Q10, B-vitamines, antioxidanten, paddenstoelen en adaptogene kruiden (rhodiola, maca en ahwagandha) helpen.<sup>5,7</sup>

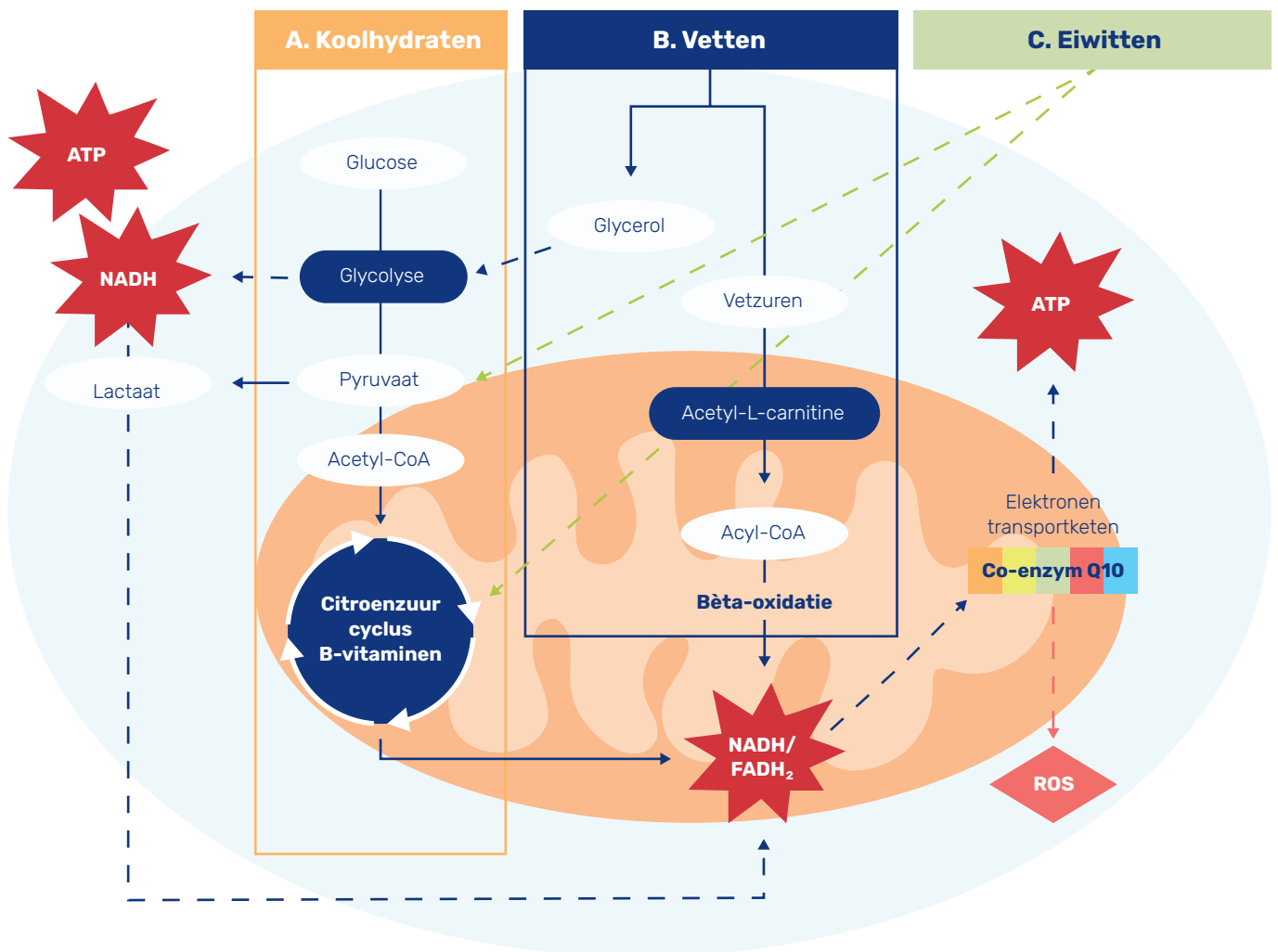


### Productie van ATP

Energie in de vorm van ATP (adenosinetrifosfaat) wordt verkregen vanuit de verbranding van koolhydraten, eiwitten en vetten middels glycolyse, de citroenzuurcyclus, bèta-oxidatie en de elektronen transportketen (zie figuur 2). Deze processen vinden plaats in de mitochondriën. Koolhydraten, glycerol en eiwitten, leveren via (anaerobe) glycolyse en de citroenzuurcyclus ATP, NADH en  $FADH_2$  op. NADH en  $FADH_2$  zijn elektronendragers die in de (aerobe) elektronen transportketen nodig zijn voor de productie van ATP. In totaal levert de verbranding van één molecuul glucose maximaal 36 moleculen ATP. In situaties waarbij er een zuurstoftekort is, kan er vanuit koolhydraten alleen energie gewonnen worden via anaerobe verbranding waarbij glucose wordt omgezet naar lactaat en slechts 2 moleculen ATP levert. Vetzuren leveren energie door middel van bèta-oxidatie reacties waarbij NADH en  $FADH_2$  geproduceerd worden die vervolgens in de elektronen transportketen ATP leveren. Per oxidatiecyclus leveren vetzuren maximaal 17 moleculen ATP.

### B-vitamines, Acetyl-L-carnitine en Co-enzym Q10

Om de reacties in de citroenzuurcyclus, de bèta-oxidatie en de elektronen transportketen goed te laten verlopen is er een belangrijke rol voor respectievelijk B-vitamines, acetyl-L-carnitine en co-enzym Q10 (zie figuur 2). Uit onderzoek blijkt dat ongeacht de oorzaak van chronische vermoeidheid, suppletie met acetyl-L-carnitine en co-enzym Q10 een positief effect heeft op vermoeidheid. Uiteraard dienen andere micronutriënten, waaronder B-vitamines, die betrokken zijn bij de energieproductie ook in voldoende mate aanwezig te zijn.<sup>5</sup>

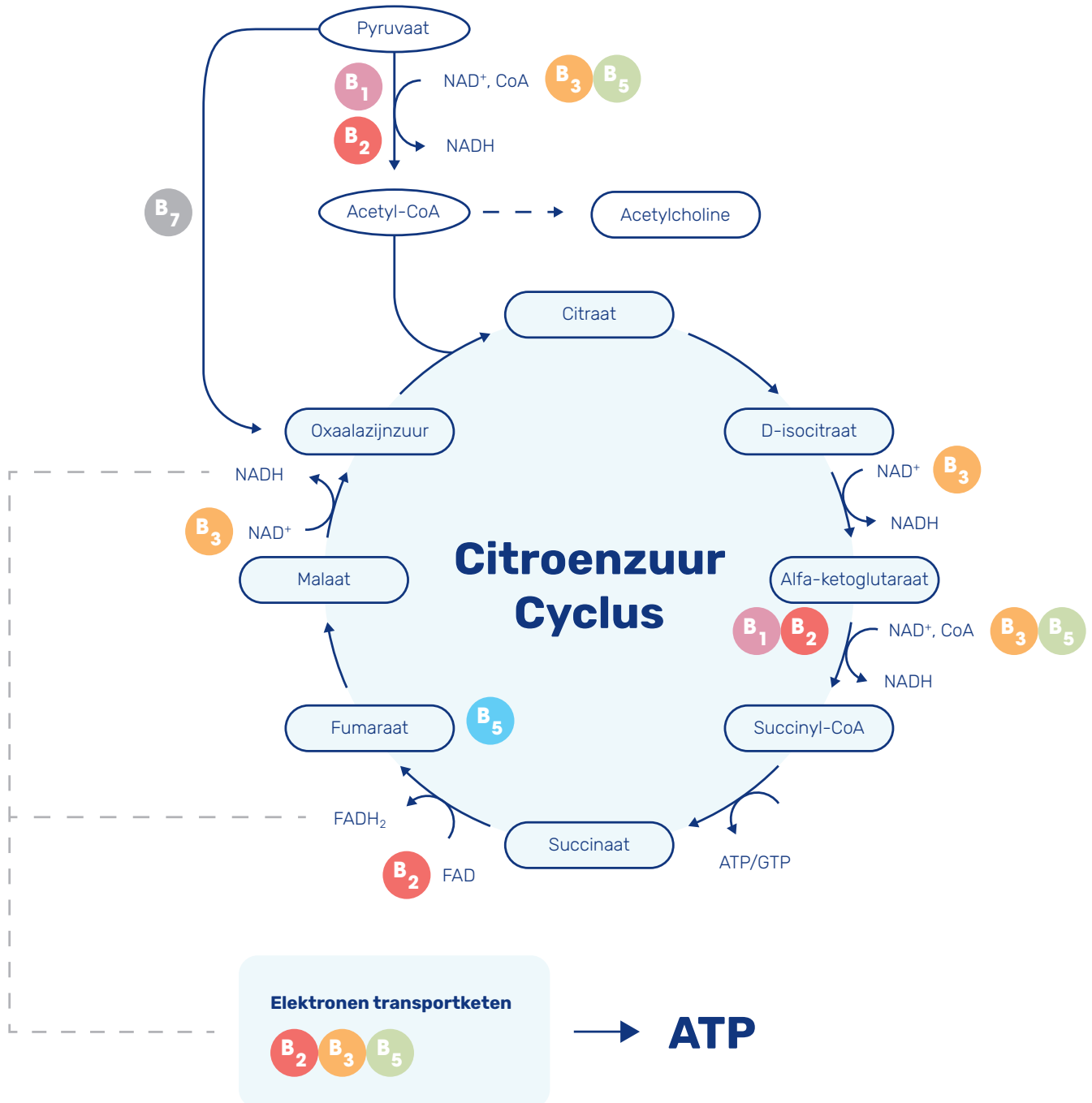


Figuur 2. Productie van energie (ATP) in lichaamcellen: anaerobe ATP productie via glycolyse levert netto 2 ATP per molecuul glucose. De aerobe energieproductie via de citroenzuurcyclus en elektronen transportketen levert per molecuul glucose maximaal 36 moleculen ATP. De bèta-oxidatie van vetzuren levert per cyclus maximaal 17 moleculen ATP.

### B-vitamines in de citroenzuurcyclus

De citroenzuurcyclus is naast de bèta-oxidatie van vetzuren één van de processen in mitochondriën die ATP, NADH en FADH<sub>2</sub> leveren. NADH en FADH<sub>2</sub> zijn in de elektronen transportketen nodig voor de productie van ATP. Koolhydraten zijn de belangrijkste brandstoffen

in de citroenzuurcyclus. In deze cyclus vindt een cascade aan biochemische reacties plaats die start met de aanwezigheid van pyruvaat (pyrodruivenzuur). Bij de stappen in de citroenzuurcyclus spelen B-vitamines een belangrijke rol (zie figuur 3).

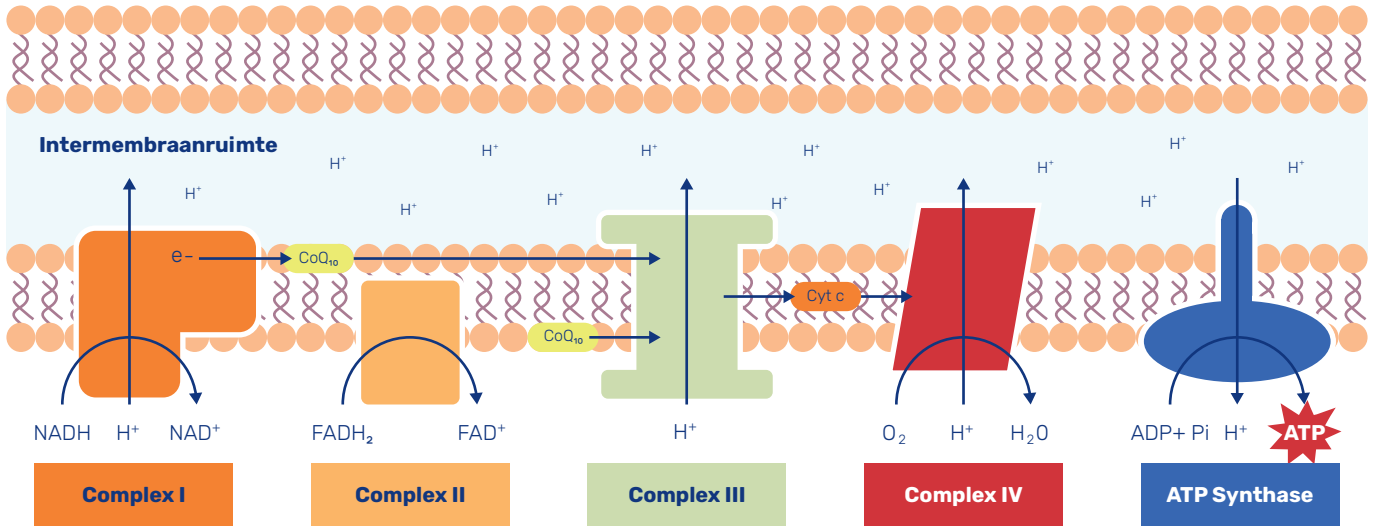


Figuur 3. De rol van B-vitamines in citroenzuurcyclus en de productie van ATP, NADH en FADH<sub>2</sub>.

### Co-enzym Q10 in de elektronen transportketen

NADH en FADH<sub>2</sub> die in de citroenzuurcyclus en de bèta-oxidatie geproduceerd worden, worden als elektronendrager gebruikt in de elektronen transportketen. Hier geven zij waterstofprotonen (H<sup>+</sup>) en een elektron af (zie figuur 4). Het waterstofproton wordt vervolgens door het membraan gepompt naar de intermembraanruimte en

het elektron wordt middels co-enzym Q10 overgedragen naar de volgende stap in de elektronen transportketen. Aan het eind van de keten wordt H<sup>+</sup> over het membraan teruggepompt waarbij ADP omgezet kan worden in de energiedrager ATP.



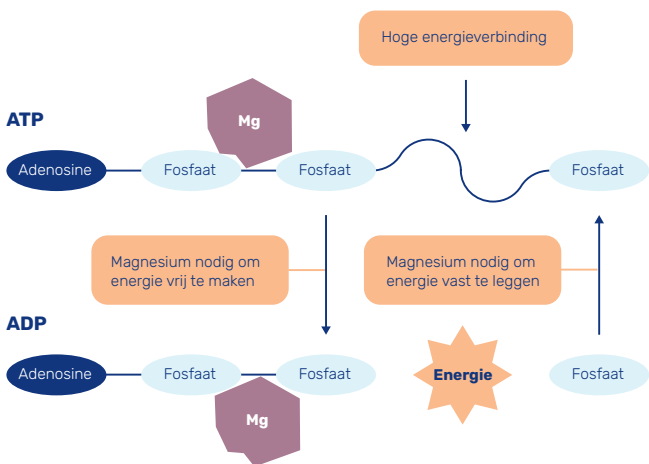
Figuur 4. De rol van co-enzym Q10 (CoQ10) in de overdracht van elektronen (H<sup>+</sup>) voor de productie van ATP.

### ROS en antioxidanten

De elektronen transportketen is een producent van veel vrije zuurstofradicalen (ROS). Vooral in complex I en complex III komen veel vrije radicalen vrij. Mitochondriale antioxidantenzymen beschermen mitochondriën en cellen tegen vrije radicaalschade en apoptose.<sup>8</sup> Co-enzym Q10, Superoxide Dismutase (SOD) en glutathion peroxidase zijn belangrijke mitochondriale antioxidantenzymen.<sup>9-11</sup> Bij het verouderen neemt het aantal mitochondriale enzymen af<sup>12</sup> waardoor de functie en bescherming van mitochondriën afneemt. Suppletie kan helpen tekorten aan te vullen. Glutathion kan het lichaam aanmaken uit de aminozuren cysteïne, glycine en glutaminezuur.

### Magnesium

Bij het vrijmaken van energie uit ATP (adenosinetriofosfaat) wordt er een fosfaatgroep van het ATP molecuul afgesplitst waarbij ADP (adenosinedifosfaat) ontstaat. Voor deze reactie is een verbinding met magnesium nodig (zie figuur 5).<sup>13</sup> Ook bij het weer opslaan van energie is een verbinding met magnesium nodig. Magnesium is als supplement in verschillende verbindingvormen beschikbaar. Magnesiumoxide kan het hoogste gehalte aan magnesium leveren maar wordt niet altijd even goed opgenomen. Een magnesiumcitraat verbinding heeft het voordeel dat het beter verdragen wordt door mensen met een gevoelige spijsvertering en dat het citraat waaraan de magnesium is gekoppeld kan bijdragen aan de energieproductie via de citroenzuurcyclus. Zie tabel 1 voor een overzicht van verschillende magnesiumverbindingen en hun toepassing.



Figuur 5. Een magnesiumverbinding met ATP en ADP is nodig voor het vrijmaken en vastleggen van energie in ATP en ADP.<sup>13</sup>

Magnesiumverbinding	Toepassing
<b>Oxide</b>	Hoge dosering magnesium
<b>Citraat</b>	Extra ondersteuning in de energieproductie (citraanzuurcyclus)
<b>Bisglycinaat</b>	Extra ondersteuning van de gemoedstoestand
<b>Pidolaat</b>	Extra ondersteuning van de botten
<b>Tauraat</b>	Extra ondersteuning van de spieren, het hart- en de bloedvaten

Tabel 1. Magnesiumverbindingen en hun toepassing.

Naast orthomoleculaire ondersteuning bij chronische vermoeidheid zijn er ook fytotherapeutica die van oudsher toegepast worden bij vermoeidheid. Paddenstoelen en adaptogene kruiden, waaronder maca, rhodiola en ashwagandha, worden al duizenden jaren ingezet als oppeppers van het energieniveau.<sup>14,15</sup>

### Paddenstoelen

Paddenstoelen worden al duizenden jaren gebruikt ter ondersteuning van de energie, vitaliteit en kwaliteit van leven.<sup>14,16</sup> Verschillende nutriënten uit paddenstoelen, waaronder polysacchariden (bèta glucanen), nucleotiden, polyfenolen en triterpenen, dragen hieraan bij.<sup>17</sup> Van *Cordyceps sinensis* en *Shiitake* is bekend dat zij de opslag van glycogeen kunnen reguleren en de productie van melkzuur helpen te verminderen. Dit wijst op een gunstigere verbranding van koolhydraten.<sup>17</sup> Paddenstoelen, waaronder de *Agaricus blazei*, zijn rijk aan antioxidantenzymen waaronder Superoxide Dismutase (SOD), catalase en peroxidase die de oxidatieve belasting van mitochondriën helpen te verminderen.<sup>18,19</sup>

### Maca

Maca is een veelgebruikte plant met onder andere antioxidatieve, ontstekingsremmende en energie gevende eigenschappen. In een klinische studie onder 175 deelnemers is er meer verbetering te zien in onder andere het energieniveau en de gemoedstoestand bij het gebruik van maca dan bij het gebruik van een placebo.<sup>20</sup> Verder is het aantal beschikbare klinische studies naar het effect van maca nog beperkt maar in vitro en dieronderzoek wijst uit dat maca spiervermoeidheid kan verminderen. Niveaus van lactaat, ureum-stikstof en vrije zuurstofradicalen (ROS) dalen bij het gebruik van maca, en de productie van NAD<sup>+</sup> en NADH neemt toe. Dit duidt op een activatie van het energiemetabolisme in de spieren.<sup>21</sup>



Figuur 6. Paddenstoelen *Cordyceps sinensis* en *Agaricus blazei*

### Rhodiola rosea

Uit verschillende klinische studies blijkt dat rhodiola kan bijdragen aan het verminderen van stress gerelateerde vermoeidheid<sup>22-25</sup>, mogelijk via verlaging van cortisol gehalten.<sup>25</sup>



Figuur 7. *Rhodiola rosea*.

### Ashwagandha

Ashwagandha is een adaptogeen die via verschillende mechanismen het energieniveau helpt te verbeteren en vermoeidheid helpt te verminderen. Stress, angsten en (daaruit volgende) slaapproblemen zijn belangrijke oorzaken van (chronische) vermoeidheid. Uit klinisch onderzoek blijkt dat ashwagandha helpt om stress<sup>26</sup>, angsten, mentale en cognitieve gezondheid en vermoeidheid te verminderen.<sup>27</sup> Een verstoorde slaap kan verbeterd worden bij het gebruik van ashwagandha.<sup>28</sup> De activatie van GABA receptoren door ashwagandha speelt hier waarschijnlijk een belangrijke rol in.<sup>29</sup> Naast deze stress- en angstverlichtende effecten ondersteunt ashwagandha ook de werking van de schildklier bij mensen met subklinische hypothyreoïdie.<sup>30</sup> Schildklierhormonen sturen de energieproductie en zijn belangrijk in het voorkomen van vermoeidheid. In vitro onderzoek laat zien ashwagandha de mitochondriale functie kan ondersteunen.<sup>31</sup>

## Interactieschema

Nutriënt	Interacties en contra-indicaties
<b>Acetyl-L-carnitine</b>	Bij het gebruik van bloedverdunners is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden.
<b>Ashwagandha</b>	Bij het gebruik van kalmeringsmiddelen (o.a. benzodiazepinen en antipsychotica), immuun-onderdrukkers en schildklierhormonen is het raadzaam om de effecten van medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden.
<b>B-vitaminen</b>	<p>Vanaf 30 mg niacine (vitamine B3) kan een flushreactie optreden. Bij het gebruik van bloedglucoseverlagende middelen, clonidine, grote hoeveelheden alcohol en bij mensen met jicht is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Gebruik vitamine B3 4-6 uur voor of na inname van galzuurbindende harsen.</p> <p>Bij het gebruik van anti-epileptica met hoge doseringen vitamine B6 (vanaf 200 mg per dag) is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.</p> <p>Bij het gebruik van vitamine B12 in combinatie met chlooramfenicol (antibioticum) is het raadzaam om de effecten van de medicijnen te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts.</p> <p>Van de overige B-vitamines (B1, B2 en B5) zijn geen interacties bekend.</p>
<b>Co-enzym Q10</b>	Bij het gebruik van bloeddrukverlagers, bloedverdunners en chemotherapie is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts.
<b>Maca</b>	Bij het gebruik van bloedverdunners, hormoon therapie (waaronder ook anticonceptiemiddelen) en stimulantia is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van bloeddrukverlagers is het raadzaam om de bloeddruk te monitoren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden.
<b>Magnesium</b>	Gebruik magnesium 2 uur vóór of 4 uur na inname van medicijnen.
<b>Paddenstoelen</b>	Bij het gebruik van immuun-onderdrukkers en bloedverdunners is het raadzaam om te overleggen met de behandelend arts. Bij het gebruik van bloedglucose en bloeddruk verlagende middelen is het raadzaam om de bloedsuikerwaarden en bloeddruk te controleren en/of te overleggen met de behandelend arts. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden.
<b>Rhodiola rosea</b>	Geen interacties bekend. Gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt afgeraden.

## Referenties

- Vancamelbeke & Vermeire. (2017). The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 11(9), 821–834.
- Iacob & Iacob. (2019). Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. *Frontiers in microbiology*, 10, 1676.
- Proal & Marshall. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity. *Frontiers in pediatrics*, 6, 373.
- PsyQ. Chronisch Vermoeidheidssyndroom. URL: <https://www.psyq.nl/somatiek-psyche/chronische-vermoeidheid>. Geraadpleegd op 17-11-2021
- Wijnhoven & Maan, 2014. PVS en CVS; Waarom zijn we soms ernstig moe? *Voedingswaarde*, juni, pp. 18–21.
- Roman, et al. (2018). Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Beneficial microbes*, 9(4), 603–611.
- Bjørklund, et al. (2019). Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomedicine & pharmacotherapie*, 109, 1000–1007.
- Ott, et al. (2007). Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, 12(5), 913–922.
- Hidalgo-Gutiérrez, et al. (2021). Metabolic Targets of Coenzyme Q10 in Mitochondria. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 10(4), 520.
- Mailloux. (2018). Mitochondrial Antioxidants and the Maintenance of Cellular Hydrogen Peroxide Levels. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018, 7857251.
- Ribas et al (2014). Glutathione and mitochondria. *Front Pharmacol*. 2014;5:151. Jul 1.
- Sun, N., Youle, R. J., & Finkel, T. (2016). The Mitochondrial Basis of Aging. *Molecular cell*, 61(5), 654–666.
- Kimura. (2007). Chapter 7. Overview of Magnesium. In: Nishizawa. *New Perspectives in Magnesium Research: Nutrition and Health*. London, UK: Springer.
- Michiels, 2014. *Geneeskrachtige Paddenstoelen. De gezondheidsbevorderende effecten van paddenstoelen*.
- Bos (2015), *De wonderlijke kracht van Ashwagandha. Voedingswaarde*, juni. pp. 42–45.
- Talcott et al. 2007. Measuring perceived effects of drinking an extract of basidiomycetes *Agaricus blazei murill*: a survey of Japanese consumers with cancer. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 7:32.
- Geng et al. Antifatigue Functions and Mechanisms of Edible and Medicinal Mushrooms. *Biomed Res Int.*: 9648496.
- Islam, et al. (2019). New Insight into Mycochemical Profiles and Antioxidant Potential of Edible and Medicinal Mushrooms: A Review. *International journal of medicinal mushrooms*, 21(3), 237–251.
- Dama, et al. (2010). Antioxidative enzymatic profile of mushrooms stored at low temperature. *Journal of food science and technology*, 47(6), 650–655.
- Gonzales-Arimborgo, et al. (2016). Acceptability, Safety, and Efficacy of Oral Administration of Extracts of Black or Red Maca (*Lepidium meyenii*) in Adult Human Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 9(3), 49.
- Zhu, et al. (2021). Anti-fatigue effect of *Lepidium meyenii* Walp. (Maca) on preventing mitochondria-mediated muscle damage and oxidative stress in vivo and vitro. *Food & function*, 12(7), 3132–3141.
- Spasov, et al. (2000). A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and wadaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 7(2), 85–89.
- Schutgens, et al. (2009). The influence of adaptogens on ultraweak biophoton emission: a pilot-experiment. *Phytotherapy research : PTR*, 23(8), 1103–1108.
- Kasper & Dienel (2017). Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with *Rhodiola rosea* extract in patients suffering from burnout symptoms. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 889–898.
- Olsson, et al. (2009). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta medica*, 75(2), 105–112.
- Chandrasekhar, et al. (2012). A prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study of safety and efficacy of a high-concentration full-spectrum extract of ashwagandha root in reducing stress and anxiety in adults. *Indian journal of psychological medicine*, 34(3), 255–262.
- Cooley, et al. (2009). Naturopathic care for anxiety: a randomized controlled trial ISRCTN78958974. *PLoS one*, 4(8), e6628.
- Deshpande, et al. (2020). A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep quality in healthy adults. *Sleep medicine*, 72, 28–36.
- Candelario, et al. (2015). Direct evidence for GABAergic activity of *Withania somnifera* on mammalian ionotropic GABAA and GABA<sub>B</sub> receptors. *Journal of ethnopharmacology*, 171, 264–272.
- Sharma, et al. (2018). Efficacy and Safety of Ashwagandha Root Extract in Subclinical Hypothyroid Patients: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 24(3), 243–248.
- Begum & Sadique. (1987). Effect of *Withania somnifera* on glycosaminoglycan synthesis in carrageenin-induced air pouch granuloma. *Biochemical medicine and metabolic biology*, 38(3), 272–277.