

Kan lokale behandeling met DHEA bijdragen aan huidmodificatie?



Dominique Klumper 1544059

Linda Settels 1542228

Onder begeleiding van A. Bronsveld

In opdracht van Hogeschool
Utrecht, opleiding Huidtherapie
10-6-2012

Auteursrechten

De auteur verklaart het volledige auteursrecht op haar werk te bezitten. Zij vrijwaart de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht voor alle vorderingen van derden betreffende de inhoud en vorm van het onderzoeksrapport.

Vermenigvuldiging en verspreiding van dit onderzoeksrapport is, zonder toestemming van de Opleiding huidtherapie van de Hogeschool Utrecht, niet toegestaan. De auteur zal bij eventuele publicatie, gebaseerd op het onderzoeksrapport, de Opleiding huidtherapie slechts vermelden: “na verleende toestemming”.

Voorwoord

Voor u ligt het onderzoeksrapport 'DHEA (dehydroepiandrosteron) en de huid'. Dit onderzoeksrapport is uitgevoerd in het kader van BAKO (bijdragen aan kennisontwikkeling) binnen de opleiding huidtherapie aan de Hogeschool Utrecht.

In de huidige maatschappij is veel aandacht voor het fenomeen huidveroudering en hoe dit proces kan worden vertraagd, bijvoorbeeld door middel van een crème. Via internet en in het buitenland zijn crèmes verkrijgbaar met het hormoon dehydroepiandrosteron, wat uitzonderlijk goede resultaten zou opleveren. Bedrijven verdienen veel geld met de opbrengst van deze crèmes, maar zijn deze beloftes waar te maken? Onze interesse met betrekking tot dit onderwerp is gewekt en wij hebben onderzocht wat binnen de wetenschappelijke literatuur over dit onderwerp bekend is.

Tot slot willen we Anne Bronsveld, begeleidend docente, bedanken voor de begeleiding, motivatie en steun gedurende het tot stand brengen van dit onderzoeksrapport.

Linda Settels

Dominique Klumper

Samenvatting

Achtergrond: Dehydroepiandrosteron (afgekort DHEA), ook wel prasteron genoemd, is een prohormoon dat wordt aangemaakt in de bijnierschors en in kleinere hoeveelheden in de testis en het ovarium. De DHEA productie daalt naar mate de mens ouder wordt en een aanvulling van het DHEA zou mogelijk het verouderingsproces kunnen vertragen.

Probleemstelling: Het hormoon DHEA wordt verwerkt in cosmetische producten. Fabrikanten van DHEA houdende producten beweren dat DHEA kan zorgen voor huidmodificatie. DHEA wordt momenteel niet (legaal) in Nederland verkocht, maar is wel gemakkelijk via internet verkrijgbaar.

Doelstelling: Het doel van dit onderzoeksrapport is evidence-based informatie verschaffen over het effect van DHEA crèmes en/of emulsie op de huid.

Onderzoeksvraag: Kan lokale behandeling met DHEA bijdragen aan huidmodificatie?

Materialen en methode: Dit onderzoek is een beschrijvend literatuur onderzoek waarbij naar wetenschappelijke literatuur is gezocht aan de hand van limits en MeSH termen. De artikelen zijn met elkaar vergeleken, geanalyseerd en beoordeeld op level of evidence. Hierna zijn door middel van in- en exclusiecriteria artikelen voor dit rapport geselecteerd.

Resultaten/Conclusie: Het design van de studies, het level of evidence en de heterogeniteit bemoeilijken het beantwoorden van de hoofdvraag. Wel kan gesuggereerd worden dat een verhoging van het DHEA-gehalte in de huid kan bijdragen aan huidmodificatie, omdat het de collageen aanmaak stimuleert, zorgt voor een vermeerdering van keratinocyten gerelateerde genen en een positieve invloed heeft op de androgeenreceptor. Daarnaast heeft DHEA invloed op de talgproductie en de helderheid van de huid.

Discussie: Geïnccludeerde studies zijn heterogeen ten opzichte van elkaar. Door bias en confounding factoren is het lastig om de onderzoeksvraag valide en betrouwbaar te beantwoorden.

Inhoudsopgave

	Pagina
Inleiding	5
Probleemstelling	5
Theoretische relevantie	5
Praktische relevantie	5
Doelstelling	5
Hoofdvraag	5
Subvragen	5
Definiëring van begrippen	6
Leeswijzer	6
1. Materiaal en methode	7
1.1 Onderzoekstype en –design	7
1.2 Materiaal verzameling	7
1.2.1 In- en exclusiecriteria	8
1.2.2 Zoekstrategie	8
1.3 Data preparatie	8
1.4 Data analyse	9
2. Achtergrond informatie	10
2.1 Huidveroudering	10
2.1.1 Intrinsieke veroudering	10
2.1.2 Extrinsieke veroudering	12
2.2 Hormonen en huidveroudering	14
2.3 DHEA	16
3. Resultaten	18
3.1 DHEA-gehalte	19
3.2 Collageen-gehalte in de huid	20
3.3 Keratinocyten	23
3.4 Androgene receptor	24
3.5 Klinische huidveranderingen	24
4. Discussie	27
4.1 Discussie Linda Settels	27
4.2 Discussie Dominique Klumper	31
5. Conclusie	34
6. Aanbevelingen	35
7. Literatuurlijst	36
Bijlage 1: Meetinstrumenten	39
Bijlage 2: Zoekstrategie	40
Bijlage 3: Data-extractietabel	56
Bijlage 4: Verklarende woordenlijst	60
Bijlage 5: Contra-indicaties en bijwerkingen oestrogeenmiddelen	63
Bijlage 6: Zoekresultaten	64
Bijlage 7: Data analyse	65
Bijlage 8: Stroomdiagram	70

Inleiding

Probleemstelling

Huidveroudering is een natuurlijk proces. In de huidige maatschappij lijkt men steeds meer waarde te hechten aan een optisch jong uitziende huid. Volgens Makrantonaki en collega's (2010) laat de huid tekenen van algemene lichamelijke veroudering zien bij de mens. Talloze behandelingen en huidverzorgingsproducten zijn ontwikkeld en beloven tekenen van het verouderen tegen te gaan. Zo ook producten met dehydroepiandrosteron (DHEA). In de Verenigde Staten worden DHEA houdende producten met commerciële doeleinden verkocht buiten het reguliere farmaceutisch-medische circuit om. De kwaliteit en de hoeveelheid DHEA in het product is niet vastgelegd, waardoor het gebruik van deze producten, wat bovendien zonder medische indicatie of supervisie gebeurt, een gevaar kan vormen voor de gezondheid van de gebruiker (Baulieu et al., 2000). DHEA wordt momenteel niet (legaal) in Nederland verkocht. De dopingautoriteit heeft een lijst opgesteld van stoffen die niet zijn goedgekeurd door een aan de overheid gerelateerde gezondheidsautoriteit voor menselijk therapeutisch gebruik. DHEA valt onder anabole middelen en is daarom verboden (Dopingautoriteit, 2012). In een overzicht van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) wordt DHEA als onvoldoende wetenschappelijk bewezen beoordeeld. Zorgverzekeraars zullen daarom DHEA ook niet vergoeden (CVZ, 2012).

Theoretische relevantie

Het steroïde hormoon DHEA wordt verwerkt in huidverzorgingsproducten. Fabrikanten van deze producten beweren onder andere dat dit ingrediënt het verouderingsproces van de huid vertraagt, lentigo solaris en rimpels vermindert, epidermale cellen regenereert, de tonus, elasticiteit en stevigheid van de huid verbetert. Deze literatuurstudie zal bijdragen aan de kennisverbreding van huidtherapeuten op het gebied van tegen gaan van huidveroudering door middel van het toepassen van DHEA houdende crèmes.

Praktische relevantie

Momenteel wordt DHEA niet in de huidtherapeutische praktijk gebruikt. Ondanks dat DHEA niet legaal in Nederland wordt verkocht, is het voor de consument wel via (Nederlandse) internetsites verkrijgbaar. Hierdoor zal de huidtherapeut mogelijk toch te maken krijgen met patiënten die crèmes met dit hormoon gebruiken of hier vragen over zouden willen stellen.

Doelstelling

Het doel van dit onderzoeksrapport is evidence-based informatie verschaffen over het effect van DHEA crèmes en/of emulsie op de huid.

Hoofdvraag

De hoofdvraag van dit onderzoeksrapport luidt;
'Kan lokale behandeling met DHEA bijdragen aan huidmodificatie?'

Subvragen

Deze hoofdvraag zal beantwoord worden met behulp van de volgende subvragen:

- Wat houdt huidveroudering in?
- Wat is de rol van hormoonverandering in huidveroudering?
- Wat is DHEA?
- Wat is het effect van DHEA op de huid?

Definiëring van begrippen

Dehydroepiandrosteron (DHEA)

Dehydroepiandrosteron, ook wel prasteron genoemd (Van den Hoogen, Popa, Elving en Van der Meer, 2012), is een prohormoon (een precursor van een ander hormoon) dat wordt aangemaakt in de bijnierschors en in kleinere hoeveelheden in de testis en het ovarium. De DHEA productie daalt naar mate de mens ouder wordt. Bij vrouwen vind echter een opvallende daling plaats na de menopauze (Labrie et al., 2005). Een aanvulling van het DHEA zou mogelijk het verouderingsproces kunnen vertragen (Binello & Gordon, 2003).

Huidveroudering

Huidveroudering is een proces waarin de huid gedurende de jaren veranderd van structuur en elasticiteit. Er is sprake van intrinsieke veroudering en extrinsieke veroudering. Intrinsieke veroudering van de huid is onder invloed van individuele genetische aanleg en omvat zowel de blootgestelde als de niet belichte delen van het lichaam. Intrinsiek verouderde huid wordt gekenmerkt door gladheid, droge, bleke kleur en fijne rimpels. Daarnaast bestaat er extrinsieke veroudering, wat wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren (bijvoorbeeld UV-straling A. Deze omgevingsfactoren hebben grotendeels betrekking op de zon blootgestelde delen van het lichaam. De huid vertoont specifieke histologische veranderingen en wordt klinisch gekenmerkt door diepe rimpels en meerdere pigmentveranderingen (Makrantonaki et al., 2010).

Elastine

Elastine is een proteïne die zich bevindt in het bindweefsel. Elastine bevat mechanische sterkte, maar is ook makkelijk vervormbaar en veerkrachtig (Naylor, Watson en Sherratt, 2011).

Collageen

Collageen is een vezeleiwit, wat een hoofdbestanddeel is van de vezels in bindweefsel. Collageen differentieert zich in de papillaire en diepe reticulaire dermis. Er zijn verschillende collageen types in de huid met elk hun eigen functie. Voornamelijk type collageen I, III, VII veranderen tijdens het ouder worden (Naylor et al., 2011).

Leeswijzer

Dit onderzoeksrapport is verdeeld in verschillende hoofdstukken. De gebruikte materialen en methoden voor het tot stand komen van het literatuuronderzoek worden beschreven in hoofdstuk 1. In hoofdstuk 2 is achtergrondinformatie te vinden over de onderwerpen DHEA, hormonen in de huid en huidveroudering. In hoofdstuk 3 worden de resultaten van het literatuuronderzoek beschreven over de mogelijk preventieve werking tegen huidveroudering. Deze resultaten leiden tot de discussie die beschreven staat in hoofdstuk 4. De conclusie en aanbevelingen zijn te vinden in hoofdstuk 5 en 6.

1. Materiaal en Methode

1.1 Onderzoekstype en –design

Dit onderzoek is een beschrijvend literatuur onderzoek waarbij naar wetenschappelijke literatuur gezocht is. Hiervoor is gebruik gemaakt van een zoekstrategie. De artikelen zijn met elkaar vergeleken, geanalyseerd en beoordeeld op level of evidence volgens Kuiper, Verhoef, Cox en de Louw (2008) en beoordeeld op methodologische kwaliteit aan de hand van Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) scoringslijsten. Door het bestuderen van de literatuur kunnen de hoofd- en deelvragen worden beantwoord.

1.2 Materiaalverzameling

Bij het zoeken naar literatuur is gezocht naar interventiestudies op hoog niveau.

De PICO vraagstelling is als volgt:

Patiënt: aanvankelijk is gestart met het zoeken naar artikelen uitgevoerd op postmenopauzale vrouwen. Later is dit criterium verbreed naar beide geslachten, omwille van het lage aantal artikelen. De onderzoeken zijn uitgevoerd op mannen en vrouwen uit meerdere leeftijdscategorieën.

Interventie: plaatselijke toepassing van een crème of emulsie van DHEA op de huid.

Co-interventie: placebo crème/emulsie of geen crème/emulsie.

Outcome/resultaten: in de resultaten komt naar voren wat het effect van DHEA op de huid is.

Effectmaten kunnen zijn: de toename of verandering van fibroblasten, collageen, procollageen, DHEA gehalte in de huid, androgene receptor en zichtbare huidveranderingen. De resultaten kunnen worden gemeten door gebruik te maken van huidbiopten, bloedafname, Sebutape[®], Quantiseb[®], echografie, Corneometer[®] en Quantirides[®] (zie bijlage 1).

In hoofdstuk 3 zullen uit de onderzoeken de volgende aspecten naar voren komen: collageengehalte in de huid, dikte van de huid, talgproductie, keratinocyten, DHEA gehalte in de huid en welke invloed de androgeenreceptor* heeft. Overige aspecten met betrekking tot huidveroudering worden niet behandeld in de gevonden studies.

In de periode van februari 2012 tot april 2012 is gezocht naar verschillende bronnen om literatuur te verzamelen.

Geraadpleegde databanken zijn:

- PubMed
- Cinahl/Ebsco Host
- Cochrane
- Bio One
- Chemiekaarten
- Duets
- HBO voorsprong
- International Pharmaceutical Abstracts/Ebsco Host
- Biomed
- Narcis

Aanvullend is er gezocht op:

- HBO Kennisbank
- Google Scholar

Gebruikte limits zijn:

- Artikelen vanaf 2000
- English

Gebruikte MeSH termen:

- Dehydroepiandrosterone
- DHEA
- Prasteron
- Skin
- Skin aging
- Dermis
- Collagen
- Elastine
- Skin rejuvenation
- Aged

1.2.1 In- en exclusiecriteria

Om gericht te zoeken is er gebruik gemaakt van in- en exclusiecriteria. De kwaliteit, relevantie en de actualiteit van de resultaten worden hiermee gewaarborgd.

Inclusiecriteria:

- Onderzoeken niet ouder dan 2000
- Onderzoeken uitgevoerd op mensen
- Onderzoeken waarbij DHEA lokaal is aangebracht
- Literatuur met een level of evidence van 1 tot en met 5 (Kuiper et al, 2008)

Exclusie criteria:

- Onderzoeken ouder dan 2000
- Onderzoeken uitgevoerd op dieren
- Onderzoeken die zich richten op DHEA en andere organen dan de huid
- Onderzoeken die zich richten op de orale toediening van DHEA
- Literatuur met een level of evidence van 6 of lager (Kuiper et al, 2008)

1.2.2 Zoekstrategie

Om literatuur van hoge kwaliteit te verkrijgen is op verschillende databanken gezocht. De wetenschappelijke literatuur is gevonden door gebruik te maken van relevante zoektermen. De zoektermen zijn gecombineerd door AND, OR en NOT te gebruiken. De zoekactie is afgebakend door de in- en exclusiecriteria toe te passen. De zoekstrategie is te vinden in bijlage 2.

1.3 Data preparatie

De gevonden literatuur is schematisch weergegeven in een data-extractietabel die te vinden is in bijlage 3. Hierin is een overzicht van alle gebruikte studies gemaakt waarin per artikel de auteur, het jaartal, de titel, het niveau, het doel, de methode, de interventies, de resultaten en de conclusie staan weergegeven.

1.4 Data analyse

De literatuur uit het hoofdstuk 'Resultaten' is geanalyseerd door beoordeling van methodologische kwaliteit van individuele studies aan de hand van de formulieren EBRO/CBO. Hierbij wordt gekeken naar het risico op bias en confounding in het design van de onderzoeken in de artikelen. Ook zijn de wetenschappelijke artikelen beoordeeld middels een rangschikking van verschillende levels of evidence (Kuiper et al., 2008):

Niveau 1	systematische review met statistische pooling (meta-analyse)
Niveau 2	systematische review
Niveau 3	grote gerandomiseerde studie
Niveau 4	kleine gerandomiseerde studie
Niveau 5	gecontroleerde studie
Niveau 6	richtlijnen en dergelijke
Niveau 7	opinie van een geraadpleegde expert

Het niveau van de conclusies is bepaald volgens de handleiding EBRO van het Centraal Begeleidingsorgaan (CBO), 2007. De artikelen zijn verwerkt in hoofdstuk 3, waarbij conclusies beoordeeld zijn volgens onderstaande tabel.

Niveau	Beschrijving
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Figuur 1. Niveaus van conclusie. Bron: Kwaliteitsinstituut voor gezondheidszorg CBO (2007).

2. Achtergrondinformatie

Het onderstaande hoofdstuk bevat begrippen die in een verklarende woordenlijst beschreven staan (bijlage 4). Deze begrippen worden aangeduid met *.

2.1 Huidveroudering

De kenmerken van huidveroudering beginnen ongeveer vanaf het 20^e levensjaar onder invloed van een aantal factoren, zoals: genetische achtergrond, voeding, roken en blootstelling aan het weer en UV-straling. Histologische kenmerken voor een verouderde huid is dat er meer onregelmatig gevormde keratinocyten worden waargenomen, het pigment in de huid is ongelijker verdeeld en het collageen is verminderd. Daarnaast zal bij veroudering de epidermis dunner worden en expressie lijnen in het gezicht worden zichtbaarder. Klinische kenmerken zijn rimpels, ouderdomsvlekken en andere pigmentveranderingen. Tevens is er minder gezichtsvet. Huidveroudering is te verdelen in intrinsieke en extrinsieke veroudering (Practice Nursing, 2011).

2.1.1 Intrinsieke veroudering

Intrinsieke veroudering van de huid staat onder invloed van genetische aanleg en beïnvloedt zowel de blootgestelde als de niet blootgestelde delen van het lichaam. Intrinsieke veroudering wordt ook wel endogene veroudering genoemd. Door intrinsieke veroudering wordt de huid rimpelig, verslapt en minder in staat om te regenereren.

Endogene veroudering van de epidermis

De epidermale huidlaag wordt gevormd door keratinocyten en melanocyten. In deze huidlaag bevinden zich ook zweet en talgklieren. Het aantal eccrine en apocrine zweetklieren worden met het toenemen van de leeftijd minder. Het aantal talgklieren en de productie van talg verminderd, omdat het androgeen gehalte daalt. Het gevolg hiervan is dat acne verminderd, de huid droger wordt en retelijsten vervlakken.

Keratinocyten

Keratinocyten zijn de bouwstenen van de epidermis die tevens de dikte bepalen. Bij het toenemen van de leeftijd wordt de huid dunner, droger en kwetsbaarder. Ruitvormige epidermale groeven nemen af naarmate de leeftijd toeneemt en veranderen in lineaire lijnen. Daarnaast is een onregelmatig honingraat patroon zichtbaar die de verouderde huid kenmerkt (Longo, Casari, Beretti, Cesinaro en Pellacani, 2011).

Melanocyten

Het aantal melanocyten verminderen en de activiteit van de melanocyten wordt groter, waardoor makkelijker pigmentveranderingen kunnen ontstaan. Melanocyten geven hun pigment af aan de keratinocyten (Practice Nursing, 2011).

Endogene veroudering van de dermis

Tijdens het ouder worden vindt atrofie van de dermis plaats en de elasticiteit verminderd, waardoor de huid slapper wordt. In de dermis bevinden zich elastine, collageen, grondsubstantie en bloedvaten.

Elastine

Elastine vezels worden minder fijn en dik. Ook ontstaat er cross-linking tussen elastine vezels. De huid kan hierdoor in plooiën gaan hangen. Elastine is een belangrijke parameter om huidveroudering te meten. Na de menopauze neemt het elastine sneller af (Gijzel, 2011).

Collageen

Er zijn veel verschillende soorten collageen, waarvan de belangrijkste type I tot en met IV zijn. Collageen type I komt voor in botten, pezen, ligamenten, huid, fascia, bloedvaten en fibrotisch kraakbeen. Collageen type II komt vooral voor in hyalien kraakbeen en tussenwervelschijven. Collageen type III bevindt zich in de huid, het gewrichtsslijm, de bloedvaten en snel groeiende weefsels. Collageen type IV is te vinden in het basale membraan. Vanaf het 30ste levensjaar verliest de huid 1% collageen per jaar. Bij het ouder worden vertraagt de aanmaak van collageen, waardoor het herstelproces van de huid minder wordt, evenals de elasticiteit. Na de overgang vermindert voornamelijk de productie van collageen type I, III en IV. (Gijzel, 2011). Collageen vezels worden bij het toenemen van de leeftijd stugger en ook hier vindt cross-linking plaats. Het collageen in de huid zorgt voor de stevigheid en elasticiteit van de huid. Na de menopauze is deze daling van dermaal collageen groter (Makrantonaki et al., 2010).

Grondsubstantie

De grondsubstantie neemt licht af. De huid houdt minder vocht vast waardoor rimpels en wallen zichtbaar worden. Er is verlies van de oligosaccharide-fractie* die invloed heeft op het vermogen van de huid om water vast te houden (Naylor et al., 2011).

De ernst van de huidveroudering hangt af van de leeftijd waarop het proces van huidveroudering begint en de snelheid van pathologische veranderingen.

Matrixmetalloproteases (MMP's) vormen een groep enzymen die in staat zijn het bindweefsel tussen de cellen in (de zogenaamde extracellulaire matrix-eiwitten, ECM) af te breken. In de intrinsiek verouderde huid is afbraak van vezelige ECM(extracellulaire matrix)* componenten te zien waaronder elastine, fibrilline met oxytalan vezels* en collageen I, III en IV. (Gijzel, 2011).

Er zijn verschillende theorieën met betrekking tot de pathogenese van de verouderde huid. Eén daarvan is de theorie van de cellulaire veroudering: afname in cellulaire DNA-herstel capaciteit en het verlies van telomeren, puntmutaties van extranucleaire mtDNA*, oxidatieve stress*, gen mutaties, vermindering van de aanmaak van hormonen en de toegenomen frequentie van chromosomale afwijkingen.

De snelle ontwikkeling van genomica, proteomics, metabolomics* en bio-informatica zorgt voor een uitgebreide beoordeling van huidveroudering op het gebied van gen en eiwitexpressie. Ook hebben de verminderde metabole processen geholpen om belangrijke biomarkers van de huid(veroudering) te identificeren.

Er zijn verschillende mechanismen betrokken bij de veroudering van de huid. Deze mechanismen zijn: verstoorde vetstofwisseling, gewijzigde insuline en STAT3* signalering, vermeerderde regulatie van apoptotische genen* delen, verminderde regulatie van de leden van de Jun en fos familie*, differentiële expressie van cytoskelet eiwitten (bijvoorbeeld keratine), extracellulaire matrix componenten en eiwitten die betrokken zijn bij de controle van de celcyclus.

Uit onderzoek van Makrantonaki en collega's (2010), waarin gekeken is naar de chronologische veroudering en photoaging, kwam naar voren dat in beide processen een verminderde regulatie van de lipide-synthese te zien is. In het bijzonder genen die zijn betrokken bij de verminderde gereguleerde cholesterol en vetzuursynthese. Daarnaast zijn genen met epidermale differentiatie (keratine filamenten en corneocyten) verminderd gereguleerd.

Bij toenemende leeftijd is er meer kans op hyper-inflammatie. Het immuunsysteem ondergaat veranderingen die zorgen voor een verhoogde gevoeligheid voor bepaalde infecties, auto-immuunziekten, en maligniteiten. Cytokine ontregeling in de huid draagt bij aan de veroudering en verstoring van de huid en barrièrefunctie (Makrantonaki et al., 2010).

2.1.2 Extrinsieke veroudering

Extrinsieke veranderingen worden beïnvloed door omgevingsfactoren. Extrinsieke veroudering wordt ook wel exogene veroudering genoemd. De huid vertoont specifieke histologische veranderingen die vaak ernstiger zijn dan de intrinsieke veranderingen van de huid. Elastine degenereert zich tot een vormloze massa en er is een sterke afname en desorganisatie van collageen. De verouderde huid wordt klinisch gekenmerkt door diepe rimpels en meerdere pigmentveranderingen.

Zon

Extrinsieke huidveroudering is te vinden op de veelvuldig aan zon blootgestelde delen van het lichaam. In een aan de zon blootgestelde huid verhoogt de elastine genexpressie. Histopathologische bevindingen tonen aan dat elastine verandert, de zogenaamde 'solar elastose'. (Makrantonaki et al., 2010). Lentigo solaris zijn vaak op de extrinsiek verouderde huid te zien. Lentigo ontstaan doordat melanocyten in aantal verminderen, maar individueel vergroten en dus pigmentvlekken veroorzaken. Een andere huidverandering als gevolg van blootstelling aan UV-straling is elastosis solaris. Elastine en eiwitten in de dermis zijn hierbij beschadigd, waardoor de elasticiteit van de huid vermindert. Andere extrinsieke huidveranderingen zijn hyperplasie van de talgklieren, seniele actinische purpura (als gevolg van beschadiging van het bindweefsel van de dermis), seniele comedonen, xerosis en pruritis (Practice Nursing, 2011).

In tegenstelling tot de algemene extracellulaire atrofie, wordt zonverouderde huid gekenmerkt door zowel katabole als anabole veranderingen. Bij een ernstig verouderde huid door de zon bestaat er een verlies van collagenen (I en III en VII) in de dermis. Tijdens de vroege stadia van veroudering door de zon gaat fibrilline-1 en fibuline-5 verloren van de microfibrillaire apparaten (oxytalan vezels). In ernstige door de zon verouderde huid is de reticulaire dermis gekenmerkt door de verdeling van gedesorganiseerde elastische vezeleiwitten* (Naylor et al., 2011). Photoageing is geassocieerd met verhoogde expressie van MMP1 en MMP9.

Andere externe factoren zijn vervuiling van de huid, veel herhalende spier bewegingen zoals scheelzien of fronsen en diverse leefstijl componenten zoals voeding, nachtrust en algemene gezondheid.

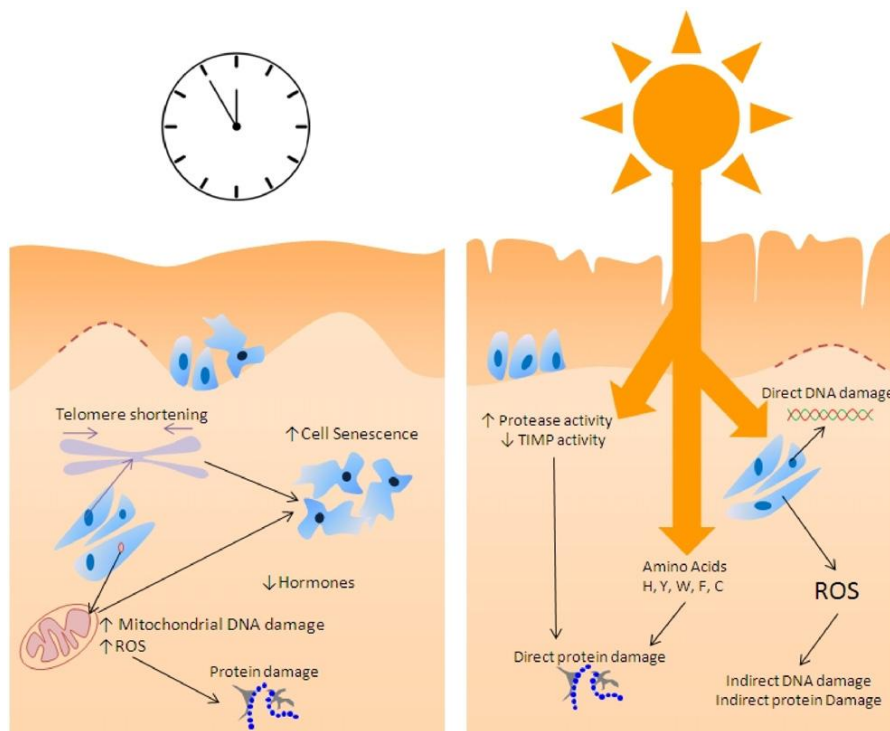
Roken

Naast de blootstelling aan UV-licht is roken een belangrijke factor die huidveroudering bevordert. Roken veroorzaakt huidschade door het verlagen van de capillaire bloedstroom in de huid. Dit zorgt voor minder zuurstof en voedingsstoffen in cutane weefsels. Langdurig roken zorgt voor minder collageen en elastine vezels in de huid, waardoor de huid verslapt en minder elastisch is. Ook zorgt roken voor dysplasie van de keratinocyten en heeft invloed op de ruwheid van de huid.

Temperatuur en vochtigheid

De huid wordt tevens beïnvloed door omgevingsfactoren zoals temperatuur en vochtigheid. Een stijging van de temperatuur in de huid zorgt voor vochtverlies. Bij een lage temperatuur vermindert de verdamping van water. Het vochtvasthoudend vermogen van de huid is met name te danken aan de barrièrelipiden en eiwitten in de huid. Belangrijke eiwitten hierbij zijn heat shock eiwitten (HSP). Dit zijn verwante eiwitten die betrokken zijn bij het vouwen en ontvouwen van andere eiwitten. De expressie neemt toe wanneer de cellen worden blootgesteld aan verhoogde temperaturen. Ook door bepaald medicijn gebruik (bijvoorbeeld

cholesterolverlagende middelen) kunnen huidveranderingen plaatsvinden, zoals verhoogde schilfering van de huid (Farage, Miller, Elsner en Maibach, 2007).



Figuur 2. Links is de intrinsieke veroudering te zien en rechts de extrinsieke veroudering (Naylor et al., 2011).

Samenvattend zijn huidverouderde aspecten als volgt:

Collageen afbraak, elastine afbraak, vermindering van lipiden en eiwitten in de huid, atrofie van de epidermis en dermis.

Al deze samenhangende aspecten maken 'huidveroudering' als uitkomst een lastig te meten grootte. De effectmaten worden vaak uitgedrukt door het meten van verschillende klinische en biofysische aspecten van de huid, die waar te nemen zijn bij huidveroudering. Voorbeelden van meetinstrumenten zijn Sebutape[®], voor het meten van talg. De dikte van de huidlagen op verschillende plekken kan worden gemeten door het maken van een echografie. Met de Corneometer[®] kan de hydratatie in de huid worden gemeten en het collageen wordt gemeten door middel van het nemen van een huidbiopt. Uitleg over deze meetinstrumenten en overige meetinstrumenten staan beschreven in bijlage 1.

In hoofdstuk 3 zullen uit de onderzoeken de volgende aspecten naar voren komen: collageengehalte in de huid, dikte van de huid, talgproductie, keratinocyten, DHEA gehalte in de huid en welke invloed de androgeenreceptor* heeft. Overige aspecten met betrekking tot huidveroudering worden niet behandeld in de gevonden studies.

2.2 Hormonen en huidveroudering

DHEA is een prohormoon van androsteendion, dat verder omgezet kan worden in androgenen (testosteron) en oestrogenen (estron en estradiol). Tijdens het ouder worden nemen deze hormonen langzaam af. Tijdens de menopauze vinden grote hormoonveranderingen plaats in het lichaam. Zo verminderen onder meer androgenen en androsteendion en er is een flinke vermindering van oestrogenen. De verminderde productie van oestrogenen staat in relatie met huidveroudering. Het huidverouderingsproces gaat sneller na de menopauze, omdat de collageen en elastine aanmaak verminderd, door het afnemen van oestrogenen.

Oestrogenen reguleren via receptoren verschillende celfuncties en zijn met name sterk aanwezig in de dermale fibroblasten. Dit suggereert de directe participatie van de oestrogenen in het stimuleren van de aanmaak van collageen via de zogenaamde detransforming growth factor (TGF β) 15. Oestradiol stimuleert de proliferatie en de synthese van DNA keratinocyten, waardoor de epidermis en de epidermale lipidenlaag verdikt en de hydratatie verbetert, omdat minder trans-epidermaal vochtverlies plaatsvindt. Ook de hoeveelheid van het hyaluronzuur in de huid neemt toe onder invloed van oestrogenen. (Neder & Medeiros, 2012)

In de menopauze neemt de productie van oestrogenen af waardoor collageen gehaltes dalen. Bij volwassenen is dat ongeveer 1% per jaar, bij vrouwen gaat 30% van de totale hoeveelheid collageen verloren in de eerste 5 jaar na de menopauze. Daarna daalt het collageen gehalte met 2,1% per jaar. Zichtbare huidveranderingen die gepaard gaan met de menopauze zijn atrofie van de huid, het slapper worden van de huid en rimpelvorming. Het verlies van oestrogenen kan ook in verband worden gebracht met degeneratieve veranderingen van de elastische vezel (Neder & Medeiros, 2012) (Brincat, Baron en Galea, 2005).

Het reguleren van hormonen is een complex proces en gebeurt voornamelijk door het hormoonstelsel oftewel het endocriene stelsel. Veroudering wordt geassocieerd met fysiologische veranderingen van de endocriene klieren als gevolg van geprogrammeerde celdood, auto-gemedieerde vernietiging van de klier of neoplastische transformatie van de klier weefsel (Makrantonaki et al., 2010).

Oestrogeenmiddelen

DHEA heeft invloed op de oestrogenen. Meerdere producten zijn op de markt die oestrogenen bevatten. Oestrogenen kunnen oraal, vaginaal, intramusculair, subcutaan of transdermaal via een pleister toegediend worden. Dit onderzoek is gericht op lokale toediening van DHEA. Weinig onderzoek is gedaan naar de bijwerkingen en contra-indicaties van DHEA. De bijwerkingen en contra-indicaties kunnen overeen komen met de die van een lokaal aangebracht oestrogeen middel.

Een middel wat bij klachten gerelateerd aan de menopauze wordt voorgeschreven, is Synapause. Dit is een geneesmiddel voor hormoonsuppletie therapie (HST). Het werkzame bestandsdeel in het medicijn is oestriol (oestrogeen). Door het toedienen van deze crème in de vagina wordt het oestrogeen gehalte verhoogd. Een dalend oestrogeen gehalte is verantwoordelijk voor het verminderde elasticiteit van de huid en het dunner worden van de huid (vermindering van collageen). Het toedienen van Synapause op de huid zou mogelijk huidveroudering tegen kunnen gaan. Of het lokaal aanbrengen van dit medicijn op het gelaat daadwerkelijk effectief is en of het veilig is, staat niet beschreven in de literatuur (CVZ, 2012). In figuur 3 en 4 zijn de contra-indicaties en bijwerkingen van oestrogeenmiddelen weergegeven. Meer informatie hierover is te vinden in bijlage 5.

Contra-indicaties oestrogeenmiddelen	
• Mammacarcinoom • Endometriumcarcinoom • Actieve of doorgemaakte trombo-embolitische aandoeningen • Actieve of recente arteriële trombo-embolische incidenten • Ernstige preëxistente leverafwijkingen	• Porfyrie • Hypertensie • Endometriose • Myomatosis uteri • Veneuze trombose of embolie

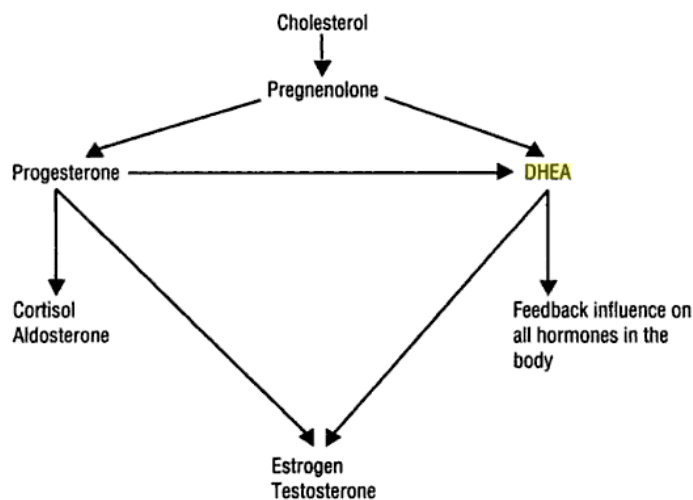
Figuur 3. De contra-indicaties bij het gebruik van oestrogeenmiddelen. Meer informatie in bijlage 5 (CVZ, 2012).

Bijwerkingen oestrogeenmiddelen	
• Endometriumhyperplasie • Galstenen • Hart- en vaatziekten • Hypertensie en trombo-embolische processen	• Mammacarcinoom • Ovariumcarcinoom • Problemen met lipidenmetabolisme

Figuur 4. De bijwerkingen bij het gebruik van oestrogeenmiddelen. Meer informatie in bijlage 5 (CVZ, 2012).

2.3 DHEA

Dehydroepiandrosteron (DHEA) is een steroïde hormoon wat wordt aangemaakt in de bijnieren. Cholesterol is een belangrijke bouwsteen bij de productie van DHEA. DHEA is een prohormoon van androsteendion, waaruit weer testosteron, oestron en estradiol kan worden geproduceerd. DHEA is een van de meest voorkomende steroïden in het lichaam, voornamelijk in de huid. Bij volwassenen komt het 100 tot 500 keer vaker voor dan testosteron en 1000 tot 10000 dan oestradiol (Labrie et al., 2005). DHEA werkt zowel rechtstreeks in op de androgeenreceptor als via de metabolieten (Nouveau, Bastien, Baldo en Lacharriere, 2007). Virilisatieverschijnselen kunnen optreden wanneer de androgeenspiegel erg hoog is. Of DHEA deze verschijnselen zou kunnen veroorzaken bij lokaal gebruik is niet in de literatuur beschreven (Smals, 1987).



Figuur 5. Hoe DHEA tot stand komt en de relatie tussen DHEA en andere hormonen (Norman Shealy, 1999).

Uit onderzoek is gebleken dat de DHEA gehaltes in het bloed het hoogst zijn in de leeftijdscategorie van 25 tot 30 jaar (± 13 ng/ml). Daarna zal het DHEA gehalte geleidelijk dalen en op 60-jarige leeftijd is daar nog maar ± 5 ng/ml van over (Mayo, 2012). In tegenstelling tot mannen, zien we bij vrouwen een opvallende daling van het DHEA gehalte na de menopauze door de afname van pregnenolon en progesteron (Makrantonaki et al., 2010). Omdat de ovaria vrijwel stoppen met de productie van oestrogenen en progestagenen, zijn de bijnieren de enige bron van geslachtshormonen (Labrie et al., 2005).

Een tekort aan DHEA kan tot verschillende klachten leiden. Deze symptomen van een tekort aan DHEA zijn beschreven in figuur 6 (Berkson, 2010). Het toedienen van DHEA zou deze symptomen kunnen verminderen. Echter verbiedt de FDA de verkoop en distributie van DHEA voor therapeutisch gebruik wegens onvoldoende bewijzen voor de effectiviteit en veiligheid. Wel wordt DHEA verwerkt in voedingssupplementen, omdat hiervoor geen goedkeuring van de FDA nodig is (Keppel Hesselink, 1997).

Symptomen	
• Vermoeidheid • Droge vagina • Lage energie reserves • Depressie • Hoog vetgehalte in het bloed	• Osteoporose • Droge huid • Inflammatoire huidproblemen • Gevoelige borsten • Gewichtsverlies

Figuur 6. Symptomen bij een laag DHEA gehalte (Berkson, 2010).

Er bestaat een samenhang tussen de gemiddelde DHEA gehaltes in het bloed en verschillende veelvoorkomende ziekten zoals diabetes, kanker en hart- en vaatziekten (Makrantonaki et al., 2010), wat heeft geleid tot veel onderzoek naar dit hormoon. Al is nog veel onbekend over de exacte invloed van DHEA op verschillende organen in het lichaam, het is inmiddels bewezen dat DHEA een positieve werking heeft op het humeur bij depressiviteit, het immuunsysteem en het gaat osteoporose tegen (Barrou, Charru, Lidy, 1996). Ook komt een stijging van het libido vaak voor. Daarnaast komt in verschillende onderzoeken naar voren dat de behandeling met DHEA door middel van lokaal aangebrachte crèmes een verbetering aan de huid laat zien bij bijvoorbeeld post-menopauzale vrouwen, door aanvulling van het afnemende DHEA gehalte (zie hoofdstuk 3) (Makrantonaki et al., 2010).

Over de relatie van DHEA en het tegen gaan van huidveroudering is tot op heden weinig informatie beschikbaar. De recente onderzoeken hiernaar staan beschreven in hoofdstuk 3.

3. Resultaten

Er zijn drie randomized controlled trials (RCT), één clinical controlled trial (CCT) en één pilot studie geïncludeerd in de studie, bestudeerd en vergeleken met elkaar. De RCT van El-Alfy en collega's (2010) en de RCT van Calvo en collega's (2008) zijn redelijk homogeen aan elkaar en kunnen vergeleken worden op de parameter collageen. De overige resultaten zijn heterogeen en op een beschrijvende manier verwerkt in paragrafen. Het design van elke studie is kort beschreven in figuur 7. Vier studies zijn op histologisch niveau en de studie van Nouveau en collega's (2008) is op klinisch niveau.

Auteurs en jaartal	Patiënten	Interventie	Meting aan de hand van	Resultaten
El-Alfy en collega's 2010	• 75 vrouwen • postmenopauzaal • 60-65 jaar • blanke huid	• 13 weken • 2 maal per dag • 3ml per keer • crème • 0,1%, 0,3%, 1% of 2% DHEA • gelaat, armen • handruggen, borst, rechter bovenbeen	• huidbiops Ø 2mm	Toepassen van DHEA zorgt voor een verhoging van de androgene receptoren en het procollageen in de dermis.
Calvo en collega's 2008	• 60 vrouwen • postmenopauzaal • 60-65 jaar • Kaukasische huid	• 13 weken • 2 maal per dag • 6ml per keer • crème • 0,3%, 1% of 2% DHEA • dijbeen	• huidbiops	DHEA heeft mogelijk een anti-aging effect op de huid d.m.v. stimulatie van collageen en keratinocyten metaboliseren.
Labrie en collega's 2008	• 150 vrouwen • postmenopauzaal • 60-65 jaar • Kaukasische huid	• 12 maanden • 2 maal per dag • 3ml per keer • emulsie • 0,3% DHEA • voorhoofd, gezicht, borst, armen, benen, dijen	• bloedafname op dag 1 en na 1, 3, 6 en 12 maanden	Het toedienen van DHEA verhoogt het DHEA gehalte in het bloed. Ook de metabolieten laten een stijging zien.
Mi Hee Shin en collega's 2005	2 groepen: • 6 mannen van 75- 85 jaar • 5 mannen van 22-24 jaar	• 12 behandelingen 3 x per week gedurende 4 weken • oplossing • 5% • bil (3x3cm)	• huidbiops	DHEA kan procollageen synthese vergroten en collageenafbraak remmen.
Nouveau, Bastien, Baldo, de Lacharriere 2008	• 40 vrouwen • postmenopauzaal • 55-70 jaar	• 4 maanden • 2 maal per dag • crème • 1% DHEA • gezicht, handrug	• Sebutape[®] • Quantiseb[®] • Echografie • Corneometer[®] • Quantirides[®] • Chromameter	Deze studie toont positieve effecten aan van DHEA op huidveroudering.

Figuur 7. Schematisch overzicht van de geïncludeerde artikelen.

3.1 DHEA-gehalte

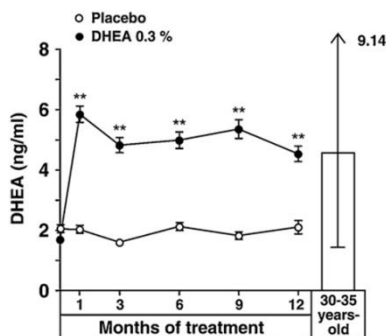
In de RCT van Labrie en collega's (2008) is gekeken naar de stijging van DHEA en zijn 11 metabolieten. Deze metabolieten zijn 5-diol, 4-dione, testosteron, DHT (dihydrotestosteron), E2 (estradiol), E1(estron), E1S (estron sulfaat), DHEA-S (DHEA sulfaat), ADT-G (androsteron glucuronide), 3-diol-3G, 3-diol-17G. De studie is uitgevoerd op 150 gezonde kaukasische postmenopauzale vrouwen tussen de 60 en 65 jaar. De vrouwen zijn in 2 groepen verdeeld en hebben gedurende 12 maanden 2 maal per dag een DHEA 0,3% emulsie (3ml per lichaamsdeel) of een placebo gesmeerd op voorhoofd, gezicht, borst, armen, benen en dijen. De veranderingen in het DHEA en zijn 11 metabolieten zijn in deze studie onder de loep genomen. Op dag 1 en vervolgens na 1, 3, 6, 9 en 12 maanden is bloed afgenomen.

In figuur 8 is een overzicht van de uitkomsten van het DHEA gehalte in de huid te zien. Hieruit komt naar voren dat DHEA met name de eerste maand significant ($p=0.01$) flink stijgt (van 1,69ng/ml naar 5,84ng/ml) ten opzichte van de placebo groep. Het DHEA gehalte bereikt na één maand haar piek en blijft daarna redelijk constant en varieert van 4,53ng/ml tot 5,84ng/ml.

Group	SCR/Day 1	Day 28	3 months	6 months	9 months	12 months
(A) DHEA (ng/ml)						
Placebo	2.04 ± 0.12 (74)	2.02 ± 0.13 (73)	1.60 ± 0.09 (72)	2.12 ± 0.13 (71)	1.82 ± 0.12 (64)	2.10 ± 0.22 (63)
DHEA 0.3%	1.69 ± 0.09 (73)	5.84 ± 0.27 (72)	4.82 ± 0.25 (72)	4.98 ± 0.27 (71)	5.35 ± 0.31 (64)	4.53 ± 0.26 (63)

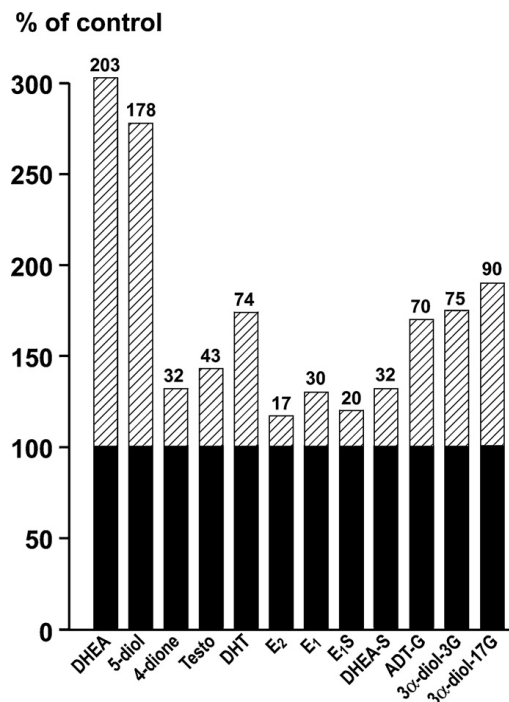
Figuur 8. Veranderingen in het DHEA serum bij 60-65 jaar oude postmenopauzale vrouwen waarbij 3g van 0,3% DHEA emulsie 2 keer per dag is gebruikt gedurende 12 maanden in vergelijking met een placebo (Labrie et al., 2008).

In figuur 9 zijn bovenstaande gegevens verwerkt in een overzichtelijke grafiek. De 147 postmenopauzale vrouwen die na een jaar nog deelnemen aan het onderzoek zijn vergeleken met 30-35 jaar oude vrouwen. De eenheid waarin DHEA is gemeten, is uitgedrukt in nanogram per milliliter.



Figuur 9. 0,3% DHEA (3 gram) is 2 maal per dag toegediend bij 60-65 jaar oude postmenopauzale vrouwen. Serum steroid levels bij 30-35 jaar oude vrouwen zijn toegevoegd ter vergelijking (Labrie et al., 2008).

Zoals eerder beschreven zorgt het toedienen van DHEA dat het DHEA gehalte in het bloed verhoogt. In figuur 10 is goed te zien dat het toedienen van DHEA voor een significante verhoging zorgt bij DHEA en zijn metabolieten. Het getal boven de balken geven de verandering in procenten weer ten opzichte van de normale controle niveaus voor de behandeling (bij 100%).



Figuur 10. DHEA en zijn 11 metabolieten. 100% is het getal dat gemeten is op dag 1: de normale controle niveau's. Het percentage boven de balken geeft de toename weer van het toedienen van 0,3% DHEA(3g) (2 keer per dag gedurende 12 maanden) op DHEA en haar metabolieten (Labrie et al., 2008).

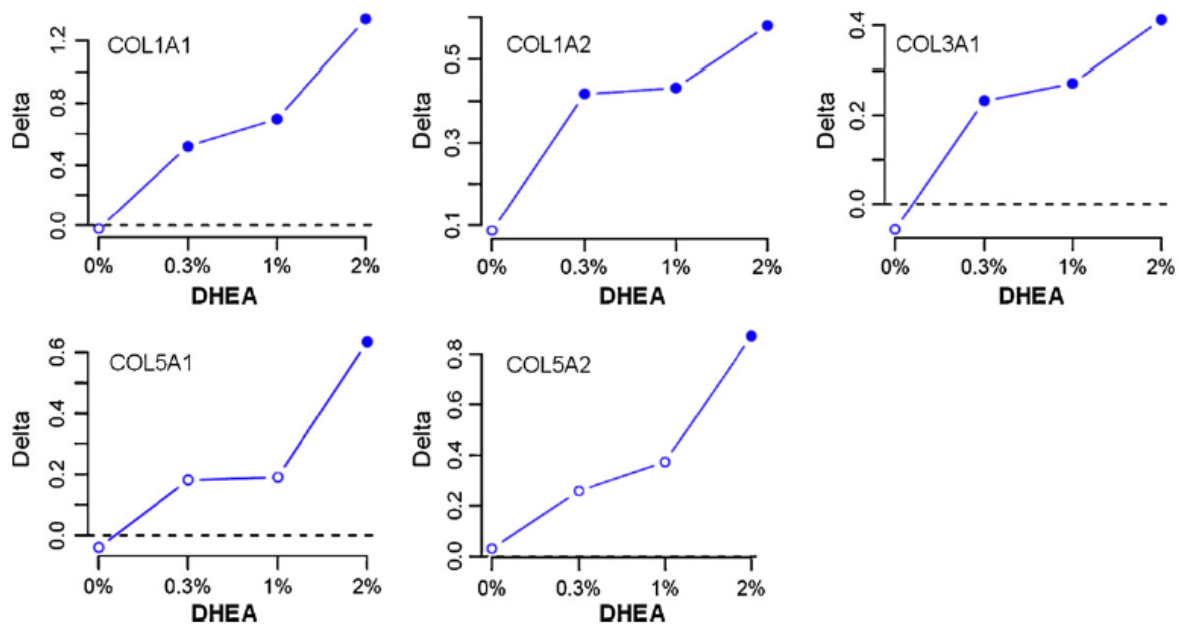
Conclusie	
Niveau 2	Het toedienen van DHEA verhoogt het DHEA gehalte in het bloed significant. Ook de metabolieten laten een significante stijging zien.
A2	Labrie en collega's 2008

3.2 Collageen-gehalte in de huid

De opzet van de RCT van El-Alfy en collega's (2010) en van Calvo en collega's (2008) zijn goed vergelijkbaar.

60 Kaukasische postmenopauzale vrouwen tussen de 60-65 jaar namen deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind, prospectief en placebo-gecontroleerde studie van Calvo en collega's (2008). De vrouwen zijn verdeeld in 4 groepen en zijn 13 weken lang 2 maal per dag 's ochtends en 's avonds behandeld met DHEA crème. De ene groep smeerde een placebo crème. De andere groepen smeerde 2 keer per dag een crème (6ml per keer) met 0,3%, 1% of 2% DHEA. De deelnemers waren willekeurig ingedeeld. Zowel aan het begin van de studie als aan het eind is van elke patiënt een biopt genomen van de buitenkant van het dijbeen, 8cm onder de trochanter. In dit onderzoek is gekeken naar collageen en keratinocyten.

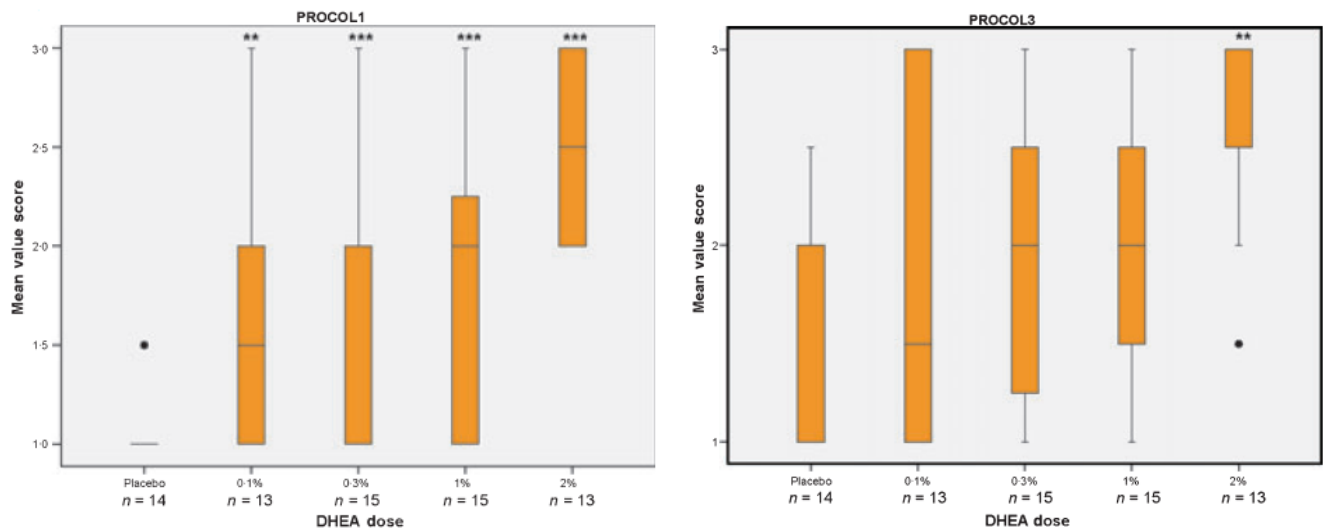
Volgens de resultaten uit het onderzoek van Calvo en collega's (2008), is een significante stijging ($p < 0,05$) van collageen type I, III en V bij het toedienen van 2% DHEA crème. Bij 1% DHEA crème is alleen bij collageen type I en III een significante stijging te zien ($p < 0,05$). Hoe hoger het percentage DHEA hoe meer collageen in de huid aanwezig is. Bij 2% DHEA is het collageengehalte het hoogst. De stijging van het collageen tussen 0,3% en 1% DHEA is opvallend kleiner dan de stijging tussen 1% en 2% DHEA. In figuur 11 staan tabellen weergegeven van deze stijging bij verschillende collageen types. De curve in de grafiek laten een verandering zien van voor en na de behandeling met een waarde uitgedrukt in Delta.



Figuur 11. Invloed van DHEA op collageen type I, III en V. Gekleurde bolletjes geven een significant verschil aan ten opzichte van de controlegroep (Calvo et al., 2008).

De vergelijkbare RCT van El-Alfy en collega's (2010) is placebo gecontroleerd, gerandomiseerd en prospectief. 75 blanke postmenopauzale vrouwen in de leeftijdscategorie 60-65 jaar zijn 13 weken lang 2 maal per dag 's ochtends en 's avonds behandeld met DHEA creme (3ml per keer). Vijf groepen zijn behandeld waarvan één groep smeerde met een placebo crème en de andere groepen met een crème die 0,1%, 0,3%, 1% of 2% DHEA bevatte. De crème is aangebracht op het gelaat, de armen, de handruggen, de borst en het rechter bovenbeen. Voor en na de behandeling is een huidbiopt genomen met een doorsnede van 2mm. In dit onderzoek is gekeken naar de androgene receptor en procollageen.

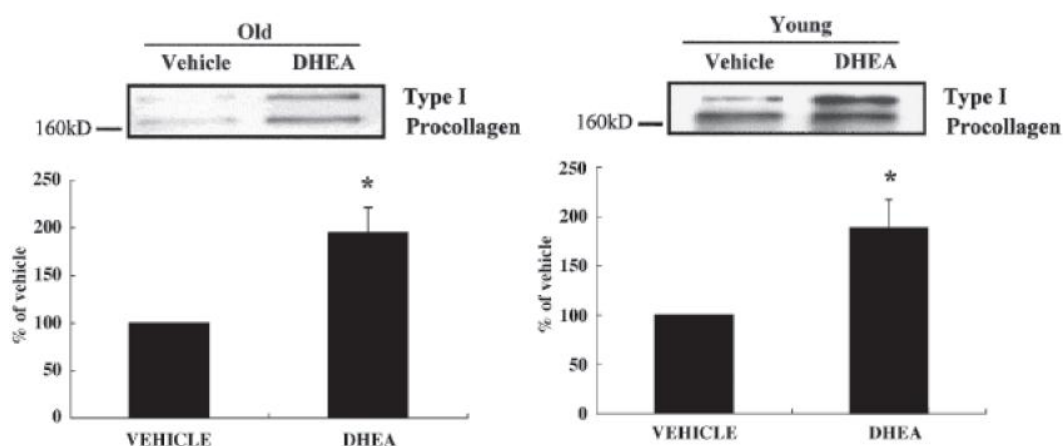
In de studie is een statistisch significante ($p < 0,05$) stijging te zien van het aantal fibroblasten en procollageen type I en III ten opzichte van de controlegroep. De stijging is weergegeven in figuur 12. Bij 2% DHEA is de stijging het grootst, zowel bij procollageen type I, als bij type III. De mediaan van 2% DHEA bij procollageen type I is 2,5. De mediaan van de placebo is 1. Tevens is een verhoging van de heat shock proteïne (HSP) waarneembaar, wat waarschijnlijk invloed heeft op de biosynthese van procollageen. De toename van procollageen type I is significant in vergelijking met de placebo groep. Procollageen type III geeft alleen een significantie stijging weer bij een dosering van 2% DHEA. Bij het toedienen van DHEA 2% was de significantie het grootst net als in het onderzoek van Calvo en collega's (2008).



Figuur 12. Op de horizontale lijn staan de percentages DHEA weergegeven. Elke box staat voor een waarde tussen de 25^e en 75^e percentiel. De horizontale lijn in de box is de mediaan. * geeft het significante verschil aan in vergelijking met de controlegroep. Bij 0,1% is de significantie 0,006 (**). Bij 0,3%, 1% en 2% is de significantie 0,001(***). (El-Alfy et al., 2010).

Het effect van DHEA op procollageen type I werd apart bestudeerd door Mi Hee Shin en collega's (2005). De studie is uitgevoerd op 6 mannen van 75-85 jaar en 5 mannen van 22-24 jaar. Deze mannen worden 12 keer behandeld gedurende 4 weken met een DHEA oplossing van 5% die op de bil (3x3cm) gesmeerd wordt. Er is een huidbiopt genomen om te kijken naar collageen, MMP levels en TIMP-1 in dermale fibroblasten.

Uit deze CCT blijkt dat DHEA de expressie van type procollageen I significant verhoogt. Deze verandering is weergegeven in foto's boven de tabellen (zie figuur 13). In deze studie wordt bewezen dat DHEA de procollageen synthese kan verhogen en de collageenaafbraak kan remmen door het verlagen van matrix metalloproteïnases (MMP) synthese en het vergroten van weefsel remmer van matrix metalloprotease (TIMP-1) productie in fibroblasten.

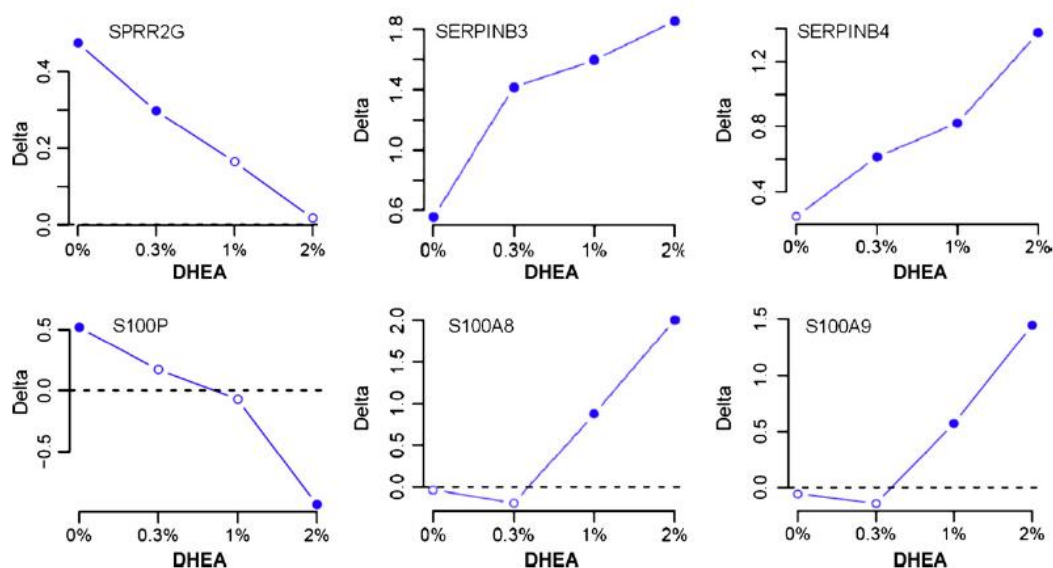


Figuur 13. De expressie van procollageen is weergegeven in 2 tabellen. Links is DHEA 5% toegepast op 6 Koreaanse mannen met de leeftijd van 75-87 jaar (old). Rechts is DHEA 5% toegepast op 5 Koreaanse mannen met de leeftijd van 22-24 jaar toegepast (young). * geeft de significantie weer $p < 0,05$. Vehicle staat voor de controle groep (Mi Hee Shin et al., 2005).

Conclusie	
Niveau 1	Het toedienen van DHEA oplossing op de huid laat een significante stijging van het procollageen zien. Met name het toedienen van 2% DHEA laat een significant verschil zien.
A2	Calvo en collega's 2008
A2	El-Alfy en collega's 2010
B/C	Mi Hee Shin en collega's 2005

3.3 Keratinocyten

Verschillende genen zijn betrokken bij de proliferatie en differentiatie van keratinocyten. Deze genen zijn gemoduleerd in het onderzoek van Calvo en collega's (2008). De resultaten laten zien dat DHEA de balans tussen epidermale proliferatie en differentiatie wijzigt in het voordeel van proliferatie. Keratinocyten gerelateerde genen zijn SPRR2G, SERPINB3, SERPINB4, S100P, S100A8 en S100A9. Deze genen zijn weergegeven in figuur 14. Hieruit blijkt dat 4 gerelateerde genen die betrokken zijn bij de proliferatie, significant stijgen (SERPINB3, SERPINB4, S100A8 en S100A9) en 2 gerelateerde genen die betrokken zijn bij de differentiatie dalen (SPRR2G en S100P). DHEA vermeerderd de expressie van keratinocyten. Exacte getallen zijn niet vernoemd, maar staan weergegeven in figuur 14.



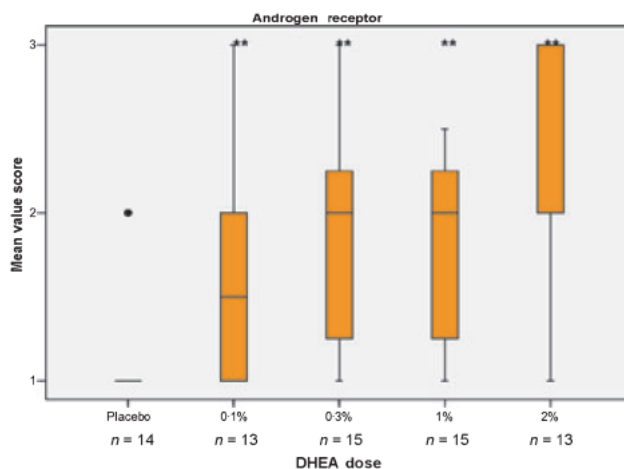
Figuur 14. Hierboven is weergegeven wat er met de keratinocyten gerelateerde genen gebeurt tijdens de behandeling met DHEA. Gekleurde bolletjes staan voor een significant verschil ($p < 0,05$) (Calvo et al., 2008).

De resultaten van de RCT van Calvo en collega's (2008) suggereren dat DHEA mogelijk een anti verouderings effect uitoefent op de huid door middel van stimulatie van collageen biosynthese, verbeterde organisatiestructuur van de dermis en het moduleren van keratinocyten metabolisme.

Conclusie	
Niveau 2	De meeste keratinocyt- gerelateerde genen stijgen significant ($p < 0,05$) bij het toedienen van 1% en 2% DHEA.
A2	Calvo en collega's 2008

3.4 Androgene receptor

DHEA wordt omgezet in actieve geslachtshormonen in de perifere weefsels en in de huid. In het onderzoek van El-Alfy en collega's (2010) is onderzocht wat de mogelijke invloed van DHEA op de steroïden receptor expressie is. Bij de oestrogeen nucleaire receptor (ER) is de aspecifieke kleuring in de epidermis niet veranderd in vergelijking met de controlegroep. De androgene receptor (AR) wordt uitgedrukt in de kernen van de keratinocyten. De kleuringsintensiteit en het aantal gekleurde kernen werden vergeleken voor en na de behandeling waarbij verschillende DHEA percentages (0,1%, 0,3%, 1% en 2%) zijn toegepast. Na de behandelingen is een toename in de intensiteit van de AR-kleuring en het aantal gekleurde kernen waargenomen. Alle DHEA groepen scoorden hoger dan de placebo groep en de resultaten waren statistisch significant (zie figuur 15). Bij het toedienen van 2% DHEA is de meeste stijging waargenomen. 0,3% en 1% DHEA zijn vrijwel gelijk in hun toename. 0,1 % DHEA stijgt het minste, maar is alsnog significant gebleken.



Figuur 15. Effect van topicale toediening van DHEA op de expressie van AR in de epidermis van postmenopauzale vrouwen. ** staat voor significantie ($p < 0,05$) (El-Alfy et al., 2010).

Conclusie	
Niveau 2	Het toedienen van DHEA laat een statistisch significante stijging zien van de androgene receptor.
A2	El-Alfy en collega's 2010

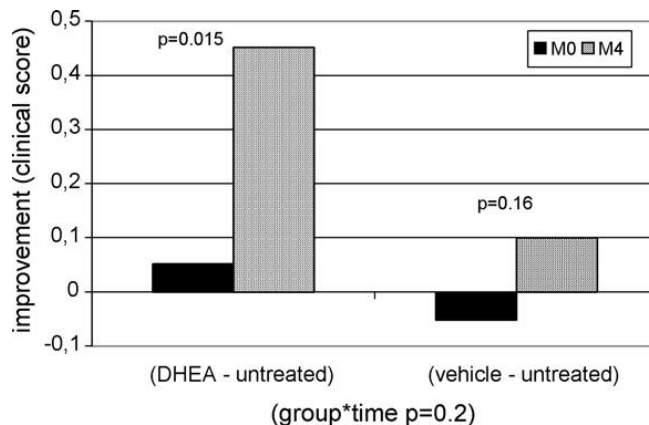
3.5 Klinische huidveranderingen

De pilot studie van Nouveau, Bastien, Baldo en de Lacharriere (2008) is gerandomiseerd, dubbel blind en vergelijkend. 40 gezonde postmenopauzale vrouwen van 55 tot 70 jaar zijn verdeeld in 2 groepen en smeerde 4 maanden lang 2 maal per dag een DHEA 1% creme of een placebo op het gezicht en de handrug. Voor de behandeling en na 4 maanden is geëvalueerd op basis van klinische en biofysische criteria van huidveroudering. Talgproductie, huid dikte, epidermale dikte, hydratatie en rimpels zijn bestudeerd. Deze huidveranderingen zijn gemeten met Sebutape[®], Quantiseb[®] Echografie, Corneometer[®], Quantirides[®], Chromameter. Meer uitleg over de meetinstrumenten is te vinden in bijlage 1.

Het aantal actieve talgklieren is gemeten met behulp van Sebutape[®] en is significant gestegen na 4 maanden behandeling met DHEA ($p = 0,0001$) vergeleken met de controle groep. Exacte aantallen staan niet in dit rapport vermeld.

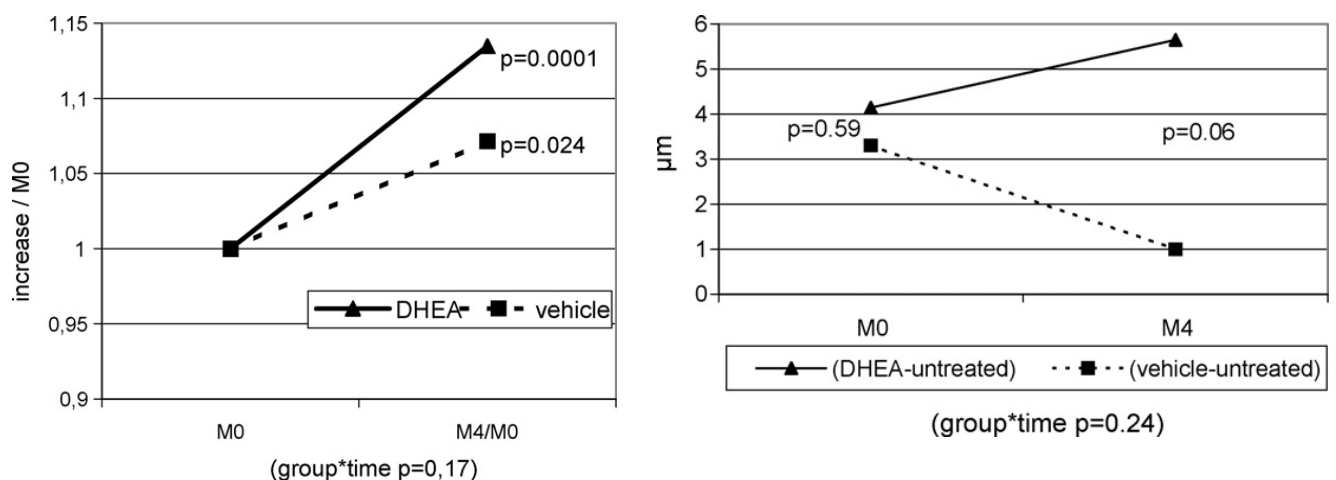
De lengte van de rimpels zijn vergroot bij de controle groep ($p=0,002$) en bleef constant bij de DHEA behandelde groep ($p=0,53$). De diepe rimpels zijn met 25% toegenomen bij de controle groep ($p=0,01$), terwijl het bij de DHEA groep redelijk constant blijft (-4%). Echter is deze uitkomst niet significant ($p=0,59$).

De helderheid van de huid op de handrug bij de DHEA groep is significant verbeterd ($p=0,06$) vergeleken met de controle groep. Op het gezicht is tevens een verbetering zichtbaar. Echter is dit in beide groepen gelijk en kan niet geconcludeerd worden dat DHEA hier een rol in speelt. Het perkamentachtige uiterlijk van de huid is significant gedaald ($p=0,015$) na 4 maanden vergeleken met de controle groep (zie figuur 16).



Figuur 16. Verbetering van het 'perkamentachtige' uiterlijk van de hand (Nouveau et al., 2008).

De dikte van de huid is gemeten door middel van een echografie op het gezicht en de handrug (zie figuur 17). Op het gezicht was een verbetering van 14% te zien bij de DHEA groep tegenover 7% van de controle groep. Het verschil tussen de DHEA groep en de controle groep was niet statistisch significant. Op de handrug is de epidermale dikte met 7% gestegen bij de DHEA groep tegenover 2% van de controle groep. Ook deze verschillen tussen de groepen waren niet significant. Deze studie levert onvoldoende bewijs om een uitspraak te kunnen doen over de epidermale dikte van de huid tijdens de behandeling met DHEA.



Figuur 17. Links is een tabel te zien waar de verbetering van de dikte van de huid van het gelaat zichtbaar is. Rechts is deze verbetering van de handrug te zien (Nouveau et al., 2008).

Conclusie	
Niveau 3	Deze studie toont positieve effecten aan van DHEA op huidveroudering. Niet alle uitkomsten zijn significant gebleken waardoor niet alle uitkomsten betrouwbaar genoeg zijn om conclusies uit te trekken.
	B Nouveau en collega's 2008

4. Discussie

4.1 Discussie Linda Settels

In dit hoofdstuk komen de discussiepunten van ons literatuuronderzoek naar voren.

Kwaliteit van de studies: risico op bias & confounding

Er zijn drie RCT's, één CCT en een pilotstudie gebruikt voor dit literatuuronderzoek. De methodologische kwaliteit van de 3 RCT's waren goed. De CCT en de pilotstudie waren echter matig van methodologische kwaliteit. De CCT van Mi Hee Shin en collega's (2005) was niet gerandomiseerd en patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd voorafgaand aan de behandeling, wat zorgt voor mogelijke selectiebias. Een follow up is ook niet beschreven, waardoor de reden van eventueel uitvallen van patiënten onbekend is. Het resultaat van de studie kan dan mogelijk positiever uitvallen, omdat mensen die geen effect hadden of door bijwerkingen gestopt zijn met de behandeling niet beschreven staan. Hierdoor ontstaat informatiebias. De tijdsduur van het onderzoek en het aantal deelnemers van de onderzoeksgroep maakt dit onderzoek twijfelachtig. Desondanks is besloten om dit onderzoek mee te nemen op basis van gering aantal artikelen wat beschikbaar is over dit onderwerp.

Het design en de methode van de pilotstudie van Nouveau en collega's (2008) zit qua opzet goed in elkaar. De resultaatbeschrijving in dit onderzoek is echter minimaal. Getallen en cijfers staan niet beschreven in dit onderzoek, alleen de significantie van de sebum productie, rimpels, helderheid en perkamentachtige huid, dikte van de epidermis, actinische huidveroudering en huidskleur is bekend. Door deze informatiebias is het effect van de behandeling bekend, maar niet hoe groot dit effect precies was en of dit klinisch relevant is. De RCT's zijn alle drie gerandomiseerd en de groepen waren aan het begin van de trial vergelijkbaar. Sommige informatie is niet bekend, waaronder of de persoon die patiënten in het onderzoek insluit op de hoogte is van de randomisatievolgorde en/of behandelaars en effect-beoordelaars geblindeerd zijn voor de behandeling, wat voor selectiebias kan zorgen. Alle drie de RCT zijn uitgevoerd op meer dan 60 personen.

Vergelijkbaarheid van studies

De geïnccludeerde studies in dit onderzoek waren niet homogeen genoeg voor een goede vergelijking. Daarnaast is door mogelijke bias en confounding factors het lastig om de onderzoeksvraag valide en betrouwbaar te beantwoorden. In de studies wordt gewerkt met verschillende percentages DHEA. In alle studies wordt DHEA lokaal toegepast, echter een paar onderzoeken maken gebruik van een emulsie en andere onderzoeken van een crème. Dit zou mogelijk invloed kunnen hebben op de penetratie van DHEA in de huid. In toekomstige studies zou het beste vehiculum nog onderzocht moeten worden.

De parameters van huidveroudering verschilden per design. Het design van de RCT van Calvo en collega's (2008) en Alfy en collega's (2010) zijn redelijk homogeen aan elkaar. Overige studies verschillen op gebied van aantal deelnemende patiënten, percentages DHEA, duur van het onderzoek, aantal behandelingen en duur van de intervallen. Drie van de vijf studies bestuderen het effect van DHEA bij postmenopauzale vrouwen tussen de 60 en 65 jaar. De pilotstudie van Nouveau gaat ook over postmenopauzale vrouwen, maar de leeftijdsgrens is ruimer (55-70 jaar). De CCT van Mi Hee Shin is toegepast op Koreaanse oude (75-87 jaar) en jonge (22-24 jaar) mannen. Het toedienen van DHEA op mannen geeft evenals bij vrouwen een stijging van het procollageen. De relatieve stijging is echter bij vrouwen wel groter omdat het DHEA gehalte ook meer en sneller daalt tijdens het ouder worden, met name tijdens de postmenopauze. Drie onderzoeken zijn uitgevoerd op Kaukasische vrouwen, één op Koreaanse mannen en van één onderzoek is het huidtype onbekend. Of dit invloed heeft en wat die invloed zou zijn is onbekend. De meetinstrumenten zijn in de onderzoeken verschillend en niet altijd duidelijk beschreven. De validiteit van de

parameters als effectmeter voor het tegen gaan van huidveroudering is twijfelachtig. Hier moet in de toekomst meer onderzoek naar gedaan worden.

De verschillende variabelen uit de geïnccludeerde onderzoeken kunnen een verstorende invloed hebben op de uitkomsten van dit literatuuronderzoek. Het vergelijken van de onderzoeken was daarom moeilijk. De geïnccludeerde studies zijn in de resultaten op een beschrijvende manier verwerkt.

Discussiepunten en vermoedens

Het onderzoek van Alfy en collega's (2010) is zeer nauwkeurig geweest in hun selectie van patiënten (n=75). Wat opviel was dat 15 patiënten na 7 weken gestopt zijn met de behandeling in de groepen 1% en 2% DHEA. Het DHEA level kwam boven de 11ng/ml. Deze percentages hebben mogelijk bijwerkingen. Bij 0,1 en 0,3 zijn namelijk maar 2 uitvallers tijdens het hele onderzoek. Het effect van 2% DHEA op collageen en de androgene receptor is wel groter, zo blijkt uit de resultaten. Er is een duidelijk dosis-effect relatie. Tevens is in deze studie onderzoek gedaan naar de epidermale dikte, maar zijn hierin geen significante verschillen waargenomen. Deze resultaten zijn niet verwerkt in het onderzoek, omdat het onderzoek alleen significante gegevens laat zien.

In het onderzoek van Labrie en collega's (2008) is alleen gekeken naar het effect van 0,3% DHEA in het bloed. Uit andere onderzoeken komt echter naar voren dat het effect groter is bij 2%. Het smeren van DHEA op de huid verhoogt de bloedwaarden. Doordat de DHEA waarde in het bloed stijgt, zou dit mogelijk invloed kunnen hebben op andere organen. Hier is geen wetenschappelijke literatuur van beschikbaar. Het meten van het DHEA gehalte en zijn metabolieten zijn in dit onderzoek voor het eerst gemeten. De uitkomsten van deze studie zijn hierdoor niet te vergelijken met andere studies. De resultaten uit dit onderzoek zijn echter wel significant gebleken. Mogelijkerwijs was het effect wel groter bij het toedienen van 2% DHEA.

In het onderzoek van Calvo en collega's (2008) wordt 6 ml emulsie op de huid gesmeerd en in de andere twee RCT's van Alfy en collega's (2010) en Labrie en collega's (2008) 3 ml. Na 8 weken stopten de vrouwen met de behandeling van 2% DHEA, omdat hun level DHEA boven de 11 ng/ml kwam. 11ng/ml is de normale waarde DHEA in het bloed die men heeft rond het 20^e/ 30^e levensjaar. Tussen de 51-60 jaar is het DHEA level <6.0 ng/ml. Vanaf 61 jaar is het DHEA level minder dan 5.0 ng/mL. Een verhoogd DHEA niveau kan leiden tot symptomen of tekenen van hyperandrogenisme bij vrouwen. Mannen zijn meestal asymptomatisch. Als de androgeen spiegel te hoog wordt kunnen virilisatieverschijnselen optreden. Dit kan zorgen voor een haaruitval, lage stem, vette huid etc. Een extreme verhoging van DHEA kan leiden tot androgeen-producerende bijniertumoren. Of deze waarden bereikt kan worden bij het lokaal toedienen van DHEA is onduidelijk (DHEA, 2005).

Het onderzoek van Calvo en collega's (2008) is geschreven door het onderzoeksteam van L'Oréal en door een ander onderzoekscentrum. Het onderzoek van Nouveau en collega's (2008) is uitgevoerd door het onderzoeksteam van L'Oréal. Dit gegeven kan van invloed zijn op de betrouwbaarheid van de onderzoeken, omdat er een commercieel doeleinde achter kan zitten en kan men vraagtekens zetten bij de onafhankelijkheid van de onderzoekers. Men dient tevens rekening te houden met een mogelijke publicatiebias: negatieve resultaten over een onderwerp worden minder snel gepubliceerd, zeker als het onderzoek gesponsord wordt door een cosmetische fabrikant.

In het onderzoek van Nouveau en collega's (2008) staan bovendien geen exacte getallen van resultaten beschreven, enkel de significantie. Hierdoor is het voor de lezer niet duidelijk hoeveel de verbetering van talgproductie en helderheid/ perkament achtige huid daadwerkelijk is en of dit überhaupt een klinisch relevant verschil geeft. Bij de dikte van de huid, actinische veroudering, huidkleur en rimpels zijn geen significante verschillen waargenomen. In dit onderzoek is alleen gekeken naar het toedienen van 1% DHEA. 10

patiënten in de controle groep en 12 patiënten in de DHEA groep hebben hormonale substitutietherapie (oestrogeen-progestageen) gehad. Dit zou eventueel vertekende invloed op de uitkomsten van het onderzoek kunnen hebben en zou dus een confounder kunnen zijn voor het te meten effect van DHEA. Tevens waren de patiënten vrij in de hoeveelheid emulsie die ze smeerden. Dit mocht gedaan worden volgens hun dagelijkse gewoonte. Hierdoor zou het kunnen zijn dat door meer of op een groter oppervlak DHEA houdende crème te smeren, de DHEA levels sneller stijgen.

Het onderzoek van Mi Hee Shin en collega's (2005) is uitgevoerd op een kleine onderzoeksgroep (n=11). 5% DHEA is op de huid van de bil gesmeerd. Er vallen vraagtekens te zetten bij de vraag of het effect op de bil hetzelfde is als op het gelaat, aangezien de invloed van externe factoren zoals photoaging, vervuiling en de invloed van spierbeweging een uitdrukkelijker lokale veroudering zouden kunnen veroorzaken dan op de bil. DHEA is 3 keer per week toegediend, terwijl het in de andere onderzoeken 2 maal daags gesmeerd wordt. Hierdoor is een verminderd effect mogelijk. Het effect van DHEA op procollageen is echter wel significant. Mogelijk kan er een beter effect aangetoond worden als de frequentie hoger zou liggen, aangezien in de andere studies ook een effect op procollageen in de zelfde richting is aangetoond, maar dan met een lager percentage. Hieruit blijkt dat de resultaten vrij consistent zijn. In meerdere studies van verschillende auteurs, van verschillende designs en op verschillende populaties en geslachten is een positief effect op procollageen aangetoond.

In alle artikelen wordt weergegeven hoeveel milliliter DHEA crème of emulsie op de huid gesmeerd is. Onduidelijk hierbij is hoe groot de oppervlakten van de gebieden zijn. Hoe groter het gebied, hoe minder dik de emulsie of crème wordt aangebracht. Dit zou eventueel invloed kunnen hebben op de hoeveelheid werkzame stof die in de huid terecht komt.

Eigen literatuurstudie

Het effect van DHEA houdende crèmes of emulsies op de huid is relatief nieuw en onbekend. Om voor dit onderwerp te kiezen is daarom een uitdaging geweest. De keuze en de complexiteit van het onderwerp, in de zin van de complexe hormonale processen, en de vele parameters, waarin huidveroudering uitgedrukt wordt, heeft het maken van het onderzoek bemoeilijkt. Geen reviews en weinig evidence based literatuur is beschikbaar, waardoor de limits verruimd zijn ten opzichte van het aanvankelijke plan. Uiteindelijk zijn vijf onderzoeken overgebleven en gebruikt voor de resultaatbeschrijving. De meetinstrumenten zijn in sommige onderzoeken verschillend evenals de effectmaten waar de studies zich op richten. Het vergelijken van de resultaten is daarom lastig. In de onderzoeken staat niets beschreven over eventuele bijwerkingen bij het lokaal aanbrengen van DHEA. Daarom staat hier niets over in het literatuuronderzoek vermeld, ook al is dit een belangrijk onderwerp. Het oraal toedienen van DHEA (25-200 mg / dag) in fysiologische of supra fysiologische doseringen verhoogt de androgeen spiegel, die invloed heeft op een verhoogde talgproductie (wat acne kan veroorzaken) en milde hirsutisme. Bij een supra fysiologische dosering van DHEA (100 mg / dag) werd aangetoond dat androsteendion, testosteron en dihydrotestosteron niveaus verdrievoudigden en vervijfvoudigden bij postmenopauzale vrouwen. De lange-termijn effecten van deze verhogingen van de androgene spiegel is onbekend (Pepping & Pharm, 2000). DHEA is vrij verkrijgbaar in de VS. De FDA verbood de verkoop en de distributie van DHEA voor therapeutisch gebruik wegens onvoldoende bewijzen voor de effectiviteit en de veiligheid. DHEA wordt alleen legaal in voedingssupplementen verkocht, omdat hier geen goedkeuring van de FDA voor noodzakelijk is. Er is geen direct bewijs van de werkzaamheid, alleen indirect (dierexperimenteel, epidemiologisch) en er is geen bewijs dat gebruik over een langere periode veilig is (Keppel Hesseling, 1997). Verder onderzoek is noodzakelijk om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over DHEA en het tegen gaan van huidveroudering voor eventuele legalisatie in Nederland, waardoor huidtherapeuten het gebruik van DHEA door patiënten nog niet zullen tegenkomen in de praktijk.

Bias

In dit rapport is gekozen om literatuur te zoeken aan de hand van bepaalde limits. De limits met betrekking tot jaartal zijn gaandeweg verbreedt omwille van het beperkte aantal bruikbare studies. Onderzoeken ouder dan 2000 zijn niet meegenomen in deze studie. In de onderzoeksopzet was besloten om een level of evidence van één tot en met drie te gebruiken (Kuiper et al., 2008). Deze zijn gaandeweg verbreed tot en met level of evidence vijf. Literatuur is gezocht met de limit Engels. Artikelen in andere talen zijn niet opgenomen in deze studie, evenals artikelen waarvan geen full text bestanden op de Hogeschool Utrecht en Universiteitsbibliotheek van Utrecht toegankelijk waren.

4.2 Discussie Dominique Klumper

In dit onderzoeksrapport zijn discussiepunten naar voren gekomen. Hieronder worden deze punten besproken.

Kwaliteit van de studies: risico's op bias en confounding

De in de resultaten opgenomen RCT's, zijn volgens de beoordeling aan de hand van het CBO formulier van goede methodologische kwaliteit (zie bijlage 7).

De CCT van Mi Hee Shin (2005) is een studie van matige kwaliteit, mede omdat de patiëntengroep erg klein is. De uitkomsten zijn daarom niet significant ($p = >0,05$). Bovendien is de studie niet geblindeerd en niet gerandomiseerd uitgevoerd, waardoor mogelijk een risico is op selectiebias. Wat de kwaliteit van de pilot studie van Nouveau en collega's (2008) omlaag haalt, is het feit dat ruwe data niet worden beschreven, maar alleen de significantie van de uitkomsten.

Alle geïnccludeerde studies hadden vergelijkbare patiëntengroepen aan het begin van de trial. In de onderzoeken van Labrie en collega's (2008), Calvo en collega's (2008), El-Alfy en collega's (2010) en Nouveau en collega's (2008) was het onbekend of degene die de patiënten in het onderzoek insluit, op de hoogte was van de randomisatievolgorde. In de trial van Mi Hee Shin en collega's (2005) was deze persoon wel op de hoogte van de randomisatievolgorde.

In de studies van Labrie en collega's (2008), El-Alfy en collega's (2010) en Mi Hee Shin en collega's (2005) waren de patiënten niet geblindeerd en ook werd hier niet vermeld of de effectbeoordelaars geblindeerd waren. De behandelaars waren in de studie van Mi Hee Shin en collega's (2005) zelfs niet geblindeerd en in de studies van Labrie en collega's (2008) en El-Alfy en collega's was te weinig informatie in de artikelen aanwezig om dit te kunnen beoordelen.

Een beschrijving van een follow up in de studies van Labrie en collega's (2008), Calvo en collega's (2008), Mi Hee Shin en collega's (2005) en Nouveau en collega's (2008) is beperkt, waardoor eventuele uitval van patiënten onbekend blijft. Mogelijk zijn patiënten gestopt wegens bijwerkingen of juist omdat er geen effect was, waardoor dit een vertekend beeld kan geven. Dit kan leiden tot informatiebias.

Al deze tekortkomingen in de studies zijn van invloed op de eigen conclusie. Toch is besloten om deze studies te includeren, omdat de methodologische kwaliteit verder over het algemeen voldoende was. Door bias en confounding factoren wordt het lastiger de onderzoeksvraag betrouwbaar en valide te beantwoorden.

Vergelijkbaarheid van de studies

De studies van El-Alfy en collega's (2010) en Calvo en collega's (2008) zijn redelijk homogeen. Het is opvallend dat deze studies ook overeenkomstige auteurs hebben. Mogelijk verklaart dit de homogeniteit van de twee studies.

De andere studies zijn erg heterogeen en daarom moeilijk vergelijkbaar. De patiënten verschilden bijvoorbeeld van geslacht, huidtype of leeftijd en ook de duur van de studies varieerde van 4 weken tot 12 maanden. Bij zowel mannen als vrouwen stijgt na de interventie het procollageen gehalte in de huid. Bij vrouwen is deze stijging hoger. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat het DHEA gehalte meer daalt, zeker na de menopauze.

Ook de omvang van de patiëntengroepen was sterk verschillend: in het onderzoek van Mi Hee Shin (2005) deden in totaal 11 mannen mee, terwijl in de studie van Labrie en collega's (2008) 150 vrouwen deelnamen. Een opvallend punt in het onderzoek van Nouveau (2008) is de hormonale substitutietherapie die meer dan de helft van de patiënten onderging tijdens de studie. Dit gegeven heeft mogelijk een versturende invloed op de uitkomsten, omdat nu het pure effect van de DHEA crème lastig aan te tonen is. Ook waren niet alle uitkomsten uit de studies waren significant, wat invloed heeft op de betrouwbaarheid van de uitkomsten.

Niet elke studie behandelde hetzelfde aspect. Zo was de studie van Nouveau en collega's (2008) op klinisch niveau en waren de andere geïnccludeerde studies op histologisch niveau. Mede hierdoor werden ook andere meetinstrumenten gebruikt en bovendien zijn de gebruikte meetinstrumenten niet in elke studie duidelijk beschreven. Zo werd in de studies van El-Alfy en collega's (2010), Calvo en collega's (2008) en Mi Hee Shin en collega's (2005) een huidbiopsie genomen, maar is niet beschreven waarmee het biopsie is geanalyseerd. Het onderzoek van Labrie en collega's (2008) heeft gebruik gemaakt van bloedafnames en in de studie van Nouveau en collega's (2008) zijn Sebutape[®], Quantiseb[®], echografie, Corneometer[®], Quantirides[®] en een chromameter gebruikt om de klinische effecten te kunnen meten.

In alle studies werden de patiënten lokaal met DHEA behandeld. Echter was wel een verschil in dermatica, wat mogelijk invloed heeft op de penetratie van DHEA in de huid. Het beste vehiculum zou in toekomstige studies kunnen worden onderzocht. Ook werden in de artikelen steeds andere delen van het lichaam behandeld. Omdat de huid niet op elke plek van het lichaam hetzelfde is, onder andere door invloed van externe huidveroudering, wordt het maken van een vergelijking moeilijker.

In de artikelen is beschreven hoeveel milliliter de crème of emulsie bevat en welk lichaamsdeel hiermee is behandeld. Wat echter onduidelijk is, is hoe groot de oppervlakken van de betreffende lichaamsdelen zijn. Het kan dus voorkomen dat een minder groot gebied met evenveel crème of emulsie is behandeld als een groter gebied, waardoor mogelijk verschil ontstaat in de hoeveelheid werkzame stof die in de huid terecht komt.

Discussiepunten en vermoedens

Zowel het onderzoek van Calvo en collega's (2008) als dat van Nouveau en collega's (2008) is geschreven door meerdere auteurs van een merk (L'Oréal) met commerciële doeleinden, waardoor het twijfelachtig is of de uitkomsten als onafhankelijk kunnen worden beschouwd en moet rekening worden gehouden met publicatiebias, omdat positieve resultaten meer kans lopen om gepubliceerd te worden, dan negatieve.

In de studie van El-Alfy en collega's (2010) is de follow up nauwkeurig beschreven. Na 7 weken zijn 15 van de 75 patiënten uitgevallen in de groepen van 1% en 2% DHEA, omdat het DHEA gehalte boven de 11ng/ml kwam. Ook in het artikel van Calvo en collega's (2008) zijn 5 vrouwen gestopt in de groep van 1% DHEA en 10 vrouwen in de groep van 2% DHEA. 11ng/ml is de hoogste waarde DHEA wat een mens heeft in zijn leven en hogere waarden kunnen bijwerkingen en/of virilisatieverschijnselen veroorzaken.

De hoeveelheid DHEA crème die per keer gebruikt is door de deelnemers, is in de studie van Nouveau en collega's (2008) niet beschreven. De patiënten hebben dit gedaan volgens hun gewoonten.

In de studie van Mi Hee Shin en collega's (2005) werd 3 maal per week DHEA toegediend, terwijl in de andere studies 2 maal per dag DHEA werd gebruikt. Wanneer de intervallen van de toedieningen bij de studie van Mi Hee Shin en collega's (2005) korter zouden zijn, zou er

mogelijk meer effect kunnen zijn. In andere studies is echter ook een stijging van procollageen waargenomen, terwijl een lager percentage DHEA is gebruikt. Dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat DHEA vaker is toegediend. Wat we ook zien in de studie van El-Alfy en collega's (2010) is een dosis effect relatie.

Volgens Labrie en collega's (2008) zijn de DHEA waarden in het bloed representatief aan de DHEA waarden in de huid. Wanneer DHEA lokaal wordt aangebracht, komt het in het bloed, waardoor het mogelijk invloed heeft op andere organen.

Eigen literatuurstudie

De keuze voor dit onderwerp bleek tijdens de uitvoering van dit onderzoeksrapport een uitdaging, omdat weinig relevante wetenschappelijke literatuur te vinden was. Daardoor is oudere literatuur gebruikt dan wenselijk. In eerste instantie wilden we geen artikelen ouder dan 5 jaar, maar dit is verbreed naar 10 jaar en later naar artikelen na het jaar 2000. Ook hebben we door dit probleem minder eisen kunnen stellen aan het level of evidence: we zijn uiteindelijk op zoek gegaan naar artikelen met een level of evidence van 1 tot en met 5, terwijl we voor ogen hadden om alleen artikelen in de resultaten te verwerken met een level of evidence van 1 tot en met 4.

Bias

Doordat is gezocht naar Engelstalige artikelen uit het jaar 2000 of nieuwer, zijn er mogelijk bruikbare artikelen ouder dan 2000 of bruikbare artikelen in andere talen niet opgenomen in de resultaten. Ook zijn artikelen waarvan geen full text versie beschikbaar was via Hogeschool Utrecht of Universiteit Utrecht, niet opgenomen in dit onderzoeksrapport.

In geen van de artikelen werd gesproken over bijwerkingen bij lokaal gebruik van DHEA. Vermoedelijk omdat hier nog onvoldoende (lange termijn) onderzoek naar is gedaan, wat tevens een reden kan zijn waarom DHEA niet legaal verkrijgbaar is in Nederland. Verder onderzoek naar lokale toepassing van DHEA is noodzakelijk voor eventuele legalisatie in Nederland. Het gebruik van DHEA door patiënten, zullen huidtherapeuten dus nog niet tegenkomen in de praktijk.

5. Conclusie

Volgens deze literatuurstudie kan DHEA op bepaalde gebieden bijdragen aan modificatie van aspecten die betrokken zijn bij huidveroudering. Het design van de studies, het level of evidence en de heterogeniteit bemoeilijken het beantwoorden van de hoofdvraag of DHEA werkelijk kan bijdragen aan huidmodificatie.

Uit de RCT van Labrie en collega's (2008) komt naar voren dat het toedienen van DHEA het DHEA-gehalte in het bloed verhoogt en laten de metaboliëten een stijging zien. In de onderzoeken van Calvo en collega's (2008), El-Alfy en collega's (2010) en Mi Hee Shin en collega's (2005) worden conclusies getrokken over DHEA en het effect daarvan op collageen. Hieruit komt naar voren dat het toedienen van DHEA op de huid zorgt voor stijging van het collageen en procollageen. Met name het toedienen van 2% DHEA laat een significant verschil zien.

Volgens Calvo en collega's (2008) stijgen de meeste keratinocyt gerelateerde genen significant bij het smeren van DHEA op de huid.

Tevens laat het onderzoek van El-Alfy en collega's (2010) een statistisch significante stijging zien van de androgene receptor bij lokale behandeling met DHEA.

De pilotstudie van Nouveau en collega's (2008) toont positieve effecten aan van DHEA op huidveroudering. In deze studie wordt gekeken naar zichtbare huidveranderingen (talgproductie, rimpels, helderheid, dikte van de huid).

Bij ouderdom rimpelt de huid, wordt de huid dunner, verminderen de elasticiteit en de collageen synthese. Bovendien is de collageenafbraak groter. Een verhoging van het DHEA-gehalte in het bloed kan met grote waarschijnlijkheid bijdragen aan huidmodificatie, omdat het de collageen aanmaak stimuleert, zorgt voor een vermeerdering van keratinocyt gerelateerde genen en invloed heeft op de androgeenreceptor. Het collageen gehalte vermindert tijdens het ouder worden, terwijl DHEA de collageen aanmaak juist stimuleert. De androgeenreceptor heeft een stimulerende invloed op keratinocyten. Keratinocyten bevinden zich in de epidermis en zorgen voor een huidvernieuwing. DHEA stimuleert de proliferatie van de keratinocyten. DHEA heeft daarnaast ook invloed op huidveranderingen zoals vermeerdering van de talgproductie en de helderheid van de huid. Een vermeerdering van de talgproductie zorgt voor een minder droge huid. Het perkamentachtige uiterlijk (helderheid) van de huid is volgens de studies met name op de handrug sterk verbeterd.

Het doel van dit onderzoeksrapport is evidence-based informatie verschaffen over het effect van DHEA crèmes en/of emulsie op de huid. Door het gering aantal beschikbare artikelen van hoog niveau, zijn ook artikelen van lagere levels of evidence geïnccludeerd. Toch kan op basis van het kleine aantal artikelen worden gesteld dat DHEA in ieder geval fysiologische veranderingen teweeg brengt, zoals de stimulatie van de (pro)collageen aanmaak, een verhoging van de proliferatie van keratinocyten, een stijging van de androgene receptor en klinische huidveranderingen. Deze resultaten wijzen vrij consistent in dezelfde richting en worden door verschillende auteurs, in verschillende populaties met verschillende geslachten en afwijkende designs bevestigd. Deze fysiologische veranderingen vinden plaats op parameters waar men veroudering mee tracht uit te drukken en meetbaar te maken. Dat er dus iets gebeurt met de huid is in ieder geval waarschijnlijk, maar of dit werkelijk leidt tot een klinische verbetering en een optisch effect moet in meerdere toekomstige onderzoeken nog bevestigd worden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat er nog veel evidence-based onderzoek gedaan moet worden naar DHEA en effect daarvan op de huid. Hierdoor zullen DHEA houdende producten voorlopig nog niet in de huidtherapeutische praktijk te vinden zijn.

6. Aanbevelingen

Na het uitvoeren van deze literatuurstudie is gebleken dat er meer onderzoek gedaan moet worden van hoge kwaliteit. Om de studies te kunnen vergelijken is het belangrijk dat de studies homogeen zijn. Bij toekomstige studies is het belangrijk dat de onderzoeken gerandomiseerd, dubbelblind en vergelijkend zijn. Auteurs moeten onafhankelijk zijn en mogen niet aan een merk met een commercieel doeleinde verbonden zijn.

De aanbevelingen worden volgens PICO beschreven:

Patiënten: de patiëntengroep moet groot genoeg zijn. Parameters, zoals leeftijd, huidtype en geslacht moeten gelijk zijn.

Interventie: de percentages DHEA, het dermatica, de hoeveelheid aangebrachte dermatica, het behandeld gebied, de duur van het onderzoek, het aantal behandelingen en de intervallen tussen de behandelingen moeten hetzelfde zijn.

Co-interventie: een vergelijkbare controlegroep krijgt een placebo toegediend.

Outcome/resultaten: de parameters moeten een effectmeter zijn voor het tegengaan van huidveroudering. Hierbij moet men denken aan het meten van collageen, elastine, pigmentatie, dikte van de huid, etcetera. Tevens moeten eventuele bijwerkingen worden beschreven.

Implicaties voor verder onderzoek:

Wat zijn de klinische effecten van de lokale behandeling met DHEA van huidveroudering?

In hoeverre zijn patiënten tevreden bij de lokale behandeling van huidveroudering met DHEA?

Wat zijn de bijwerkingen van lokale toepassing van DHEA op de huid?

Wat zijn de langetermijneffecten bij lokaal gebruik van DHEA?

Wat is het meest valide en betrouwbare meetinstrument voor het meten van huidveroudering/verjonging?

7. Literatuurlijst

- El-Alfy, M., Deloche, C., Azzi, L., Bernard, B.A., Bernerd, F., Coutet, J., et al. (2010). Skin responses to topical dehydroepiandrosterone implications in antiageing treatment? *British Journal of Dermatology* 163, p. 968-976.
- Barrou, Z., Charru, P., Lidy, C. (1996). Dehydroepiandrosterone (DHEA) and aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 24, p. 233-241.
- Baulieu, E., Thomas, G., Legrain, S., Lahlou, N., Roger, M., Debuire, B., et al. (2000). Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *PNAS* volume 97, no. 8, p. 4297-4284.
- Berkson, L. (2010). *Safe Hormones Smart Women*. Bloomington: iUniverse.
- Binello, E., Gordon, C.M. (2003). Clinical uses and misuses of dehydroepiandrosterone. *Current Opinion in Pharmacology*, volume 2, issue 6, p. 635-641.
- Brincat, M., Baron, Y., Galea, R. (2005). Estrogens and the skin. *Climacteric*; volume 8, issue 2, p. 110-123.
- Calvo, E. Luu-The, V., Morissette, J., Martel, C., Labrie, C., Bernard, B. et al. (2008). *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 112, p. 186-193.
- CVZ (2012). Farmacotherapeutisch kompas. Gevonden op 3 april 2012, op <http://www.fk.cvz.nl/voorna/i/inl%20vergoeding%20van%20niet-geregistreerde%20geneesmiddelen%20en%20indicaties.asp?blPrint=True>
- CVZ (2012). Farmacotherapeutisch kompas. Gevonden op 25 mei 2012, op <http://www.fk.cvz.nl/default.asp?soort=alfabetMerknaam&naam=S>
- CVZ (2012). Farmacotherapeutisch kompas. Gevonden op 5 juni 2012, op <http://www.fk.cvz.nl/Inleidendeteksten/I/inl%20oestrogenen.asp?blPrint=True>
- Dopingautoriteit (2012). Lijst van verboden stoffen en methoden. Gevonden op 14 maart 2012, op http://www.dopingautoriteit.nl/wat_is_doping/dopinglijst/verboden-stoffenlijst-2012
- Farage, M., Miller, K., Elsner, P., Maibach, H. (2007). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International Journal of Cosmetic Science* volume 30, issue 2, p. 87-95.
- Gijzel, S.M.W, Wiegant, F.A.C. (2011). Jaarboek integrale geneeskunde 2010-2011. De extracellulaire matrix in gezondheid en ziekte. blz. 211. Uitgever: stichting TIG.
- Keppel Hesselink, J.M. (1997). Prasteron (dehydroepiandrosteron): een moderne bron van de eeuwige jeugd? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1997;141:2484-7
- Kuiper, C., Verhoef, J., Cox, K., de Louw, D. (2008). *Evidence based practice voor paramedici*. Den Haag: Uitgeverij LEMMA.

Kyu Suk Lee, Kwang Youl Oh, Byung Chun Kim (2000). Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture. *Journal of Dermatological Science* 23, p. 103–110.

Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Martel C, Bérubé R, Bélanger P. et al. (2008) Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, volume 110, issues 1-2, p. 1-9.

Labrie F, Luu-The V, Bélanger A, Lin S-X, Simard J, Pelletier G, Labrie C. (2005). Is dehydroepiandrosterone a hormone? *Journal of endocrinology*, 187, p. 169-196.

Longo, D., Casari, A., Beretti, F., Cesinaro, A., Pellacani, G. (2011). Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*.

Loria, R.M., Padgett, D.A., (1992). Mobilization of cutaneous immunity for systemic protection against infections. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1992;650():363-6.

Makrantonaki, E., Schönknecht, P., Hossini, A.M., Kaiser, E., Katsouli, M., Adjaye, J. et al. (2010). Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process. *Experimental Gerontology* 45, p. 801-813.

Mayo (2012). Test ID: DHEA_Dehydroepiandrosterone (DHEA), Serum. Gevonden op 6 juni 2012, op <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/81405>

Mi Hee Shin, Gi-eun Rhie, Chi-Hyun Park, Kyu Han Kim, Kwang Hyun Cho, Hee Chul Eun, et al. (2005). Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 124, p. 315-323.

Naylor, E.C., Watson, R.E.B., Sherratt, M. J. (2011). Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas* volume 69, no. 3, p. 249-256.

Neder, L., Medeiros, S.F. (2012). Topical estradiol does not interfere with the expression of the metalloproteinase-1 enzyme in photo exposed skin cells. *Anais Brasileiros de Dermatologica*, vol. 87, no 1.

Norman Shealy, C. (1999). DHEA The Youth and Health Hormone. Lincolnwood (Chicago): Keats.

Nouveau, S., Bastien, P. Baldo, F., Lacharriere, O. de (2007), Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study. *Maturitas* 59 (2008), p. 174-181

Pepping, J. , Pharm, D. (2000). *DHEA: Dehydroepiandrosterone*. Gevonden op 18 mei 2012, <http://www.ithyroid.com/dhea.htm>

Practice Nursing (2011), Vol 22, No 5. *Ageing skin, part 1: normal ageing.*

Smals, A.G.H. (1987). Anabole steroïden. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1987;131:563-6.

Van den Hoogen, M.W.F., Popa, C., Elving, L.D., Van der Meer, J.W.M. (2012) Vergoeding van alternatieve geneeswijzen in Nederland: onbegrijpelijk. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2012;156:A4227.

Bijlage 1: Meetinstrumenten

Sebutape®

Zelfklevende pleisters detecteren talgproductie. Wordt gebruikt bij het beoordelen van de talgproductie en de distributie van actieve talgklieren (Sebutape, 2003)

Quantiseb®

Software die hoeveelheid epidermale lipiden op het huidoppervlak analyseert (Monaderm, 2003).

Echografie

Met dit apparaat kunnen de diepere structuren van het lichaam worden weergegeven door het opnemen van de reflectie van echo's van pulsen van ultrasone golven gericht in de weefsels (Ultrasonography, 2003).

Corneometer®

Hiermee wordt hydratatie in de huid gemeten via een dieëlektrisch medium. Een afwijking in de dieëlektrische constante, duidt op een verandering van hydratatie (corneometer, n.b.)

Quantirides®

Software die de rimpels analyseert. Een negatieve replica van de rimpels van het huidoppervlak wordt verlicht, wat zorgt voor schaduwen achter elke rimpel. De overname van deze afbeelding en daarmee de schaduwen wordt uitgevoerd met een hoge resolutie digitale camera IEEE. De software analyseert de beelden en bepaalt de verschillende kenmerken van rimpels, zoals de oppervlakte, lengte en diepte (Monaderm, 2003).

Chromameter

Meet zeer nauwkeurig de reflecterende kleuren van verschillende het huidoppervlak (Minolta chroma meter, 2010).

Literatuurlijst

Sebutape. (2003). Gevonden op 10 mei 2012, op http://www.cuderm.com/products_sebutape_rd.php

Monaderm. (2003) Gevonden op 10 mei 2012, op http://www.monaderm.com/Appareil_diagnostic.php?appareil=new

Ultrasonography. (2003). Gevonden op 10 mei 2012, op <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014463>

Skin Surface Hydration – Corneometer. Gevonden op 10 mei 2012, op http://www.courage-khazaka.de/products/p_cm_825.htm

Minolta CR-200B Handheld Chroma Meter. (2010). Gevonden op 10 mei 2012, op <http://www.atecorp.com/equipment/minolta/cr-200b.asp>

Bijlage 2: Zoekstrategie

Huidveroudering

Databank	Limits	Zoektermen	Aantal resultaten	Bruikbaar	Titel onderzoek
Pubmed	Last 2 years	Skin aging AND role of hormones	12	Ja (1)	Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process
	Last 2 years	Skin aging AND intrinsic aging	21	Ja (2)	Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy Molecular aspects of skin ageing
	Last 2 years	Skin aging AND extrinsic aging	12	Nee	
	Last 5 years	Extrinsic aging AND skin aging	137	Ja (1)	Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review
	Last 5 years	Gevonden via sneeuwbalmethode: artikel 'Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review'	N.v.t.	N.v.t.	Estrogens and the skin
Cinahl / Ebsco Host	2009-2012	Skin aging	446	Ja (1)	Ageing skin, part 1: normal ageing
	2009-2012	Skin aging AND intrinsic	4	Nee	
	2009-2012	Skin aging AND endocrine	0	N.v.t.	

Ebsco Host	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	18	Ja (1)	Can skin wrinkling in a site that has received limited sun exposure be used as a marker of health status and biological age?
Cochrane	2000-2012	Skin aging	1719	Nee	

DHEA

Databank	Limits	Zoektermen	Aantal resultaten	Bruikbaar	Titel onderzoek
Pubmed	Last 2 years	Hormone replacement therapy AND menopause	10707	Ja (1)	Topical estradiol does not interfere with the expression of the metalloproteinase-1 enzyme in photo exposed skin cells
	Last 2 years	Skin aging AND role of hormones	12	Ja (1)	Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process
	2002-2012	DHEA AND skin aging	28	Ja (1)	Pharmacology and therapeutic effects of dehydroepiandrosterone in older subjects
	2002-2012	Gevonden via sneeuwbalmethode: artikel 'Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment?'	N.v.t.	N.v.t.	Is dehydroepiandrosterone a hormone?
Embase	2000-2012 CCT, CT, RCT, SR	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	166	Ja (1)	Dehydroepiandrosterone and ageing
Google Scholar		DHEA	29000	Ja (1)	Mobilization of cutaneous immunity for systemic protection against infection
		Virilisatie	89	Ja (1)	Anabole steroïden
Google Books		DHEA on the skin blood value	5840	Ja (1)	Safe Hormones Smart Women

Google		Prasteron FDA	1620	Ja (1)	Prasteron (dehydroepiandrosteron): een moderne bron van eeuwige jeugd?
--------	--	---------------	------	--------	--

Resultaten

Databank	Limits	Zoektermen	Aantal resultaten	Bruikbaar	Titel onderzoek
Pubmed	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	7	Ja (3)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin	38	Ja (7)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND age factors	144	Nee	

	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND aged	669	Nee	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND collagen	33	Ja (3)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND dermis	3	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND elastin	1	Nee	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND procollagen	8	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin rejuvenation	0	N.v.t.	
Cinahl / Ebsco Host	2000-2012	DHEA AND skin	4	Ja (1)	Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study
	2000-2012	DHEA AND skin aging	1	Ja (1)	Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study

	2000-2012	DHEA AND collagen	2	Nee	
	2000-2012	DHEA AND dermis	0	N.v.t.	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin	7	Nee	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin rejuvenation	0	N.v.t.	
	2000-2012	Prasterone AND skin	7	Nee	
Ebsco Host (alle databanken)	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND Skin	159	Ja (4)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	18	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of

					postmenopausal women.
	2000-2012	Prasterone AND skin	23	Ja (3)	Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Can skin wrinkling in a site that has received limited sun exposure be used as a marker of health status and biological age?
Cochrane	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin	12 (trials)	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	10	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging:

					contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND dermis	2	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women
	2000-2012	DHEA AND skin	9 (trials)	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Prasterone AND skin	4	Nee	
HBO kennisbank		DHEA	1	Nee	
Google Scholar	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	4520	Ja (4)	Effect of long-term topical application of dehydroepiandrosterone (DHEA) and oral estrogens on morphology, cell proliferation, procollagen A1 and androgen receptor levels in rat skin Dehydroepiandrosterone protects human keratinocytes against apoptosis through membrane binding sites Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue Interplay of IGF-I and 17 [beta]-estradiol at age-specific levels in

					human sebocytes and fibroblasts in vitro
BioOne	2000-2012	DHEA	43	Nee	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin	9	Nee	
	2000-2012	Prasterone	0	N.v.t.	
Chemiekaarten	2000-2012	DHEA	0	N.v.t.	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone	0	N.v.t.	
	2000-2012	Prasterone	0	N.v.t.	
Academic Search Premier	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin	60	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA
	2000-2012	Prasterone	1035	Te veel	

		Prasterone AND skin	32	Ja (4)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study
DUETs	Any date	DHEA	1	Nee	
	Any date	Dehydroepiandrosterone	1	Nee	
	Any date	Prasterone	0	N.v.t.	
HBO Voorsprong	Vanaf 2000	DHEA	21	Nee	
	Vanaf 2000	Dehydroepiandrosterone	2	Nee	
	Vanaf 2000	Prasterone	0	Nee	
International Pharmaceutical Abstracts / Ebsco Host	Last 10 years	DHEA	116	Nee	

	Last 10 years	DHEA AND skin	9	Ja (1)	Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin
	Last 10 years	Dehydroepiandrosterone AND skin	7	Ja (1)	Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin
	Last 10 years	Prasterone AND skin	10	Ja (1)	Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin
BioMed		DHEA AND skin	54	Nee	
		Dehydroepiandrosterone AND skin	73	Nee	
		Prasterone	2	Nee	
Narcis	2000-2012	DHEA	23	Nee	
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone	29	Nee	
	2000-2012	Prasterone	0	N.v.t.	
ScienceDirect	2000-present, journals	Dehydroepiandrosterone	8210	Te veel	
	2000-present, journals	Dehydroepiandrosterone AND skin	1812	Te veel	

	2000-present, journals	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	724	Ja (4)	Effects of dehydroepiandrosterone on collagen and collagenase gene expression by skin fibroblasts in culture Dehydroepiandrosterone protects human keratinocytes against apoptosis through membrane binding sites Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA
	2000-present, journals	Prasterone AND skin aging	21	Nee	
Embase	2000-2012 CCT en CT RCT SR	Dehydroepiandrosterone AND skin	347	Ja (5)	Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA
	2000-2012 CCT en CT RCT SR	Dehydroepiandrosterone AND skin aging	166	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA

					Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin rejuvenation	3	Nee	
	2000-2012 CCT, RCT	Dehydroepiandrosterone AND collagen	43	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women
	2000-2012 CCT, RCT, SR	Prasterone AND skin aging	58	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue
	2000-2012 CT, CCT, RCT, SR	DHEA AND skin aging	155	Ja (6)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study

					Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue
	2000-2012	Dehydroepiandrosterone AND skin rejuvenation	3	Nee	
	2000-2012 CCT, RCT	Dehydroepiandrosterone AND collagen	43	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women
	2000-2012 CCT, RCT, SR	Prasterone AND skin aging	58	Ja (5)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12- month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue
	2000-2012 CT, CCT, RCT, SR	DHEA AND skin aging	155	Ja (6)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? Skin and brain age together: The role of hormones in the ageing process Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12- month percutaneous administration of DHEA Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue

	2000-2012	DHEA AND skin rejuvenation	3	Nee	
	2000-2012 CCT, RCT	DHEA AND collagen	39	Ja (2)	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment? Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women

Bijlage 3: Data-extractietabel

Auteurs, titel en jaartal	Doel	Methode en patiënten	Interventie	Resultaten	Conclusie	Discussie
El-Alfy, M., Deloche, C., Azzi, L., Barnard, B.A., Bernerd, F., Coutet, J., Chaussade, V., Martel, C., Leclaire, J., Labrie, F. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone implications in antiageing treatment? 2010	Informatie verschaffen over de androgene receptor en procollageen door de huidveroudering te meten tijdens een behandeling met DHEA.	Er is voor en na de behandeling een huidbiopt genomen van 2mm doorsnede. Het onderzoek is uitgevoerd op 75 postmenopauzale vrouwen in de leeftijdscategorie 60-65 jaar	Er is gedurende 13 weken er 2 keer per dag (3ml per keer) gesmeerd. De ene groep smeerde een placebo crème en de andere groep met een crème die 0,1%, 0,3%, 1% of 2% DHEA bevat. Er is gesmeerd op het gelaat, de armen, handruggen, borst en rechter bovenbeen.	De algemene structuur van de epidermis werd niet significant beïnvloedt. Er was een duidelijke verhoging van de androgene receptoren waarneembaar bij de behandeling met DHEA en ook het procollageen in de dermis was verhoogd. Ook was er met name bij de 1% en 2% DHEA crème een verhoging van de heat shock proteïne (HSP) te zien, die vermoedelijk invloed hebben op de biosynthese van procollageen.	Deze gegevens suggereren dat een DHEA crème mogelijke een efficiënt en fysiologisch anti-huidverouderingsmiddel is.	
Calvo, E., Luu-The, V., Morisette, J., Martel, C., Labrie, C., Bernard, B., Bernerd, F., Deloche, C., Chaussade, V., Leclaire, J., Labrie, F. Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women. 2008	Het doel van deze studie is om de veranderingen in het profiel in de menselijke huid bij vrouwen te verkennen die lokaal behandeld worden met DHEA op de huid.	Veranderingen in het pangenomische expressie profiel werden bestudeerd met behulp van Affymetrix GeneChips. 60 postmenopauzale vrouwen tussen de 60-65 jaar namen deel aan een gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerde studie.	De ene groep smeerde een placebo crème. De andere groep smeerde 2 keer per dag crème met 0,3%, 1% of 2% DHEA gedurende 13 weken. De deelnemers waren willekeurig ingedeeld.	Significante veranderingen ($p < 0,05$) in 66 DHEA-gevoelige die overeenstemmen met 52 gekarakteriseerde genen en 9 onbekende gen sequenties werden waargenomen. Er zijn ook verschillen waargenomen in verschillende leden van collageen, namelijk col1, COL3	De resultaten suggereren dat DHEA een anti-aging effect uitoefent op de huid door middel van stimulatie van collageen biosynthese, verbeterde organisatiestructuur van de dermis, terwijl modulerende keratinocyten metaboliseren.	Uit de huidige gegevens blijkt dat DHEA het effect van veroudering tegen gaat door gelijktijdig op de dermis (door het stimuleren van collageen biosynthese en afzetting) en epidermis (door het moduleren van keratinocytoproliferatie en differentiatie) te werken. Een deel van de waargenomen effecten doen denken aan wondgenezing, daarmee kan men suggereren dat

				en COL5 evenals de daarmee gepaard gaande modulatie van SPARC, een gen die nodig zijn voor de normale depositie en de rijping van collageen fibrillen in de dermis. Verschillende genen waren bij de proliferatie en differentiatie van keratinocyten ook gemoduleerd. Bovendien actuele DHEA verminderde de expressie van genen geassocieerd met de terminale differentiatie en verhoorning van keratinocyten.		DHEA leidt tot zichtbare huidverjonging. Erkend wordt dat de huid regressieve veranderingen ondergaat na de menopauze en deze wijzigingen hebben voornamelijk betrekking op een verlies van het collageen in de huid. De huidige gegevens suggereren dat DHEA anti-aging effecten in de huid heeft, en secundair veranderingen uit te oefenen in de structurele organisatie van de dermis.
Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J.L., Martel, C., Bérubé, R., Bélanger, P., Chaussade, V., Deloche, C., Leclaire, J. Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA 2008	De stabiliteit van DHEA metabolisme over een lange periode van percutane toediening bestuderen. Waardoor de first pass effect door de lever en endogene DHEA secretie en metabolisme vermijd wordt.	150 postmenopauzale vrouwen in de leeftijd van 60 tot 65 jaar. Het serum DHEA en 11 metabolieten worden bestudeerd bij screening en op dag 1, alsmede op 1, 3, 6, 9 en 12 maanden.	12 maanden land 2 keer per dag DHEA of een placebo emulsie op de huid aanbrengen van 3 g van 0,3% DHEA.	65% daling in het androgene gebied is waargenomen maar bij postmenopauzale vrouwen na gebruik van DHEA na correctie slecht 24%, dus overblijvend 41% onder waarde van normale postmenopauzale vrouwen. In feite is de verandering in serum DHEA waargenomen na percutane toediening met een overschatting van	Ondanks de terugkeer van het serum DHEA naar zijn normale premenopauzale waarden, zullen DHEA behandelingen in de toekomst belangrijk zijn.	

				186% van de werkelijke verandering in androgeen vorming terwijl de overschatting productie van oestrogeen nog veel hoger is. Aan de andere kant, de farmacokinetiek van de steroïden zijn stabiel over de periode van 12 maanden en heeft geen significante afname van de activiteit van de enzymatische systemen die DHEA transformeren naar androgeen.		
Mi Hee Shin,¹ Gi-eun Rhie,¹ Chi-Hyun Park, Kyu Han Kim, Kwang Hyun Cho, Hee Chul Eun, Jin Ho Chung Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin 2005	Effect van DHEA op de expressie van type I procollagen, MMP-1, en TIMP-1 eiwitten meten in menselijke dermale fibroblasten.	DHEA (5%) is toegepast bij 6 mannen van 75-85 jaar en bij 5 mannen van 22-24 jaar. De expressie levels van de eiwitten zijn vastgelegd in een kweekmedium met western blot. Er zijn huid monsters genomen, er is gekeken naar fibroblasten cellen, UV straling op de huid, elektroforetische mobiliteit test, in situ hybridisatie, immunohistochemische kleuring, RT-PCR en naar statistieken	DHEA (5%) in ethanol: olijfolie (1:2) werd lokaal toegediende op bil huid (3x3cm) 12 keer gedurende 4 weken. Menselijke dermale fibroblasten werden behandeld met 10 mM DHEA 24, 48 en 72 uur waardoor de expressie van deze eiwitten werden bepaald. Dit werd vergeleken met een placebo.	DHEA geeft een verhoogde expressie van type I procollageen en TIMP-1 eiwitten, en verminderde MMP-1 eiwit na max. 72 uur na een behandeling. Menselijke dermale fibroblasten werden behandeld met verschillende doses DHEA gedurende 72 uur om de effecten van verschillende concentratie te onderzoeken. DHEA verhoogd type I procollageen eiwitexpressie, en verlaagd concentratie-	In deze studie wordt aangetoond dat DHEA procollageen synthese kan vergroten en collageenafbraak kan remmen door het verlagen van matrix metalloproteïnases (MMP) synthese en het vergroten van weefsel remmer van matrix metalloprotease (TIMP-1) productie in gekweekte dermale fibroblasten.	Er zijn verschillende studies die onderzoek gedaan hebben naar DHEA. De resultaten geven aan dat DHEA een belangrijke rol speelt bij de regulatie van de productie en afbraak van de extracellulaire matrix. Verschillen tussen de resultaten van deze studie en de van andere studies kan komen door weefsel en/of species-specifieke DHEA effecten, de verschillende biologische effecten van DHEA en DHEA-S, en de concentratie van DHEA die in de studie gebruikt is.

				afhankelijk MMP-1 eiwitexpressie, ten opzichte van de placebo-behandelde controles. De expressie van TIMP-1 eiwit werd verhoogd in een concentratie-afhankelijke wijze.		
Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O. Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study. 2008	De in vivo effecten op huidveroudering observeren van een crème met 1% DHEA.	De werkzaamheid van de behandeling werd getoetst op basis van de klinische en biofysische symptomen van huidveroudering. De deelnemers van het onderzoek waren 40 post-menopausale vrouwen (elke groep bevatte 20 vrouwen).	4 maanden lang 2 maal per dag is er met een crème gesmeerd op het gelaat en op 1 van de handruggen. De ene groep kreeg een placebo en de andere groep een crème die 1% DHEA bevat.	De talgproductie werd verhoogd. De huid zag er helderder uit en de atrofie van de epidermis was minder. Ook leek het rimpels te verminderen, maar hier is aanvullend onderzoek naar nodig.	Deze studie toont positieve effecten aan van DHEA op huidveroudering. Effecten die zelden worden geleverd door andere lokale therapieën.	

Bijlage 4: Verklarende woordenlijst

DNA keratinocyten

In keratinocyten bevindt zich DNA. UV-B straling zorgt voor veranderingen in het DNA, wat kan leiden tot DNA (van de keratinocyten) schade (Wijk & Wijk, 2006).

ECM componenten

ECM staat voor extracellulaire matrix. ECM: Weefsels zijn opgebouwd uit een groot aantal cellen en een driedimensionale 'steiger' van macromoleculen die de ruimte tussen de cellen opvult en omgeeft. ECM bestaat uit 2 basiscomponenten proteoglycanen en onoplosbare fibreuze eiwitten zoals collageen en elastine. Collageen draagt bij aan de eiwitmassa van het lichaam en is de meest voorkomende structurele component van de EMC. ECM geeft de huid zijn elasticiteit, rekbaarheid en samendrukbaarheid (Gijzel & Wiegant, 2011).

Oligosaccharide-fractie

Zijn koolhydraten die zijn opgebouwd uit een klein aantal (3-9) monosacharide-eenheden. Ketens van een klein aantal suiker-eenheden (oligomeren) worden in de cel gebruikt om aan eiwitten (vaak via een arginine-zijketen) te koppelen (Oligosaccharide, 2012).

Elastische vezeleiwitten

Elastische vezels zijn bundels van eiwitten (elastine) in extracellulaire matrix (ECM) van bindweefsel en worden geproduceerd door fibroblasten en gladde spiercellen in slagaders. Deze vezels kunnen rekken tot 1,5 keer de originele lengte, en kunnen vervolgens bij ontspanning terug naar hun oorspronkelijke lengte. Elastische vezels zijn onder andere elastine, elaanin en oxytalan. De elastische vezel wordt gevormd door de elastische microfibril (bestaande uit verschillende eiwitten zoals microfibrillaire-geassocieerde glycoproteïnen, fibrillin, fibullin en elastine receptor) en amorfe elastine (Elastic fiber, 2012).

STAT3

Behoort tot de eiwitfamilie. Dit eiwit bemiddelt de expressie van diverse genen als reactie op cel stimuli, waardoor een belangrijke rol speelt in vele cellulaire processen zoals celgroei en apoptose (Stat3, 2012).

Systeembioologie: Genomica, proteomics, metabolomics

Genomica is de studie naar genen. Proteomics is de studie naar eiwitten en metabolomics de studie naar metabolieten. Alle 3 horen ze tot de systeembioologie (Systeembioologie, n.d.).

Oxytalan vezels

Een type van bindweefsel vezels los van collageen of elastische vezels en wordt gevonden in de periodontale membraan en het tandvlees (Elastic fiber, 2012).

Katabole en anabole

Katabool: Een toestand van de stofwisseling die ertoe leidt dat weefsel wordt afgebroken. Anabool: Energie-verbruikende, opbouwende, groei-bevorderende stofwisselingsprocessen, waarbij nieuwe stoffen (bijv. eiwitten) uit hun bouwstoffen worden gevormd. Weefsel opbouwend (Koning, 2011).

Jun en fos familie

Behoren tot eiwitten (Schuit, 2000)

Apoptotische genen

Natuurlijke celproces dat leidt tot het afsterven van cellen die een afwijking vertonen en daardoor niet (meer) goed functioneren (Tervoort & Jüngen, 2009).

Microarrays

Een microarray is een microfluïdische chip met daarop een grote hoeveelheid *spots* met in elke spot een ander gen dat vastgehecht is aan de bodem van de plaat (Stekel, 2003).

Messenger ribonucleic acid (mRNA)

mRNA, speelt een centrale rol in het tot expressie brengen van genetische informatie (Richter, 1997).

Puntmutaties van extranucleaire mtDNA

Een puntmutatie is een verandering in het DNA door een kleine verandering binnen een gen. extranucleair: Buiten de kern van de cel gelegen. Mitochondriaal DNA of mtDNA is klein ringvormig DNA dat zich niet in de celkern bevindt, maar in de mitochondriën (Moleculaire genetica, 2012).

Oxidatieve stress

Oxidatieve stress is een stofwisselingstoestand, waarbij meer dan een normale fysiologische hoeveelheid reactieve zuurstofverbindingen in de cel gevormd wordt of aanwezig is. De reactieve zuurstofverbindingen beschadigen alle delen van de cel, inclusief proteïnen, lipiden en DNA. Oxidatieve stress kan onder andere ontstaan door roken, medicijngebruik, overmatig alcoholgebruik, te lange blootstelling aan de zon, intensief sporten, obesitas, hypoglykemie. Door oxidatieve stress vindt er oxidatieve afbraak van lipiden plaats, waardoor de cellen meer energie gaan gebruiken voor het stabiliseren van de celmembraan. Ook vindt er oxidatieve proteïneveranderingen plaats en wordt door de oxidatieve stress het DNA beschadigd. Deze gevolgen van oxidatieve stress zijn mede verantwoordelijk voor het verouderingsproces (Wijk & Wijk, 2006).

Stromelysin

Is een lid van de matrix metalloproteinase (MMP) familie (Dunn, 1996).

Androgeenreceptor

Androgeenreceptor is een groot eiwitmolecuul die is opgebouwd uit aminozuren. In de aminocuurketen liggen verschillende domeinen die elk een eigen functie hebben namelijk:

1. Het ligand-bindende domein (LBD), dat zorgt voor de vorming van de holte en de binding met de liganden testosteron en dihydrotestosteron.
2. Het kern-translocatie-sigitaal (Nuclear Location Signal of NLS), dat ervoor zorgt dat het ligand-receptorcomplex het membraan dat de celkern omgeeft kan passeren.
3. Het DNA-bindende domein (DBD), dat zorgt voor de binding van het ligand-receptorcomplex aan een specifiek stukje DNA, het Androgeen Respons Element (ARE).
4. Het transactiveringsdomein (NTD), dat helpt bij de binding van een aantal begeleidende eiwitten. Die eiwitten helpen bij het binden van het receptorcomplex met het ARE van het DNA. Ze helpen ook met kopiëren van het stuk DNA met de code voor het te synthetiseren eiwit (Groot & Koert, 2007)

Literatuurlijst

Dunn, B.M. (1996). *Protein and peptide letters*. Schiphol: Bentham Science publishers BV.

Elastic fiber. (2012) Gevonden op 10 mei 2012, op http://en.wikipedia.org/wiki/Elastic_fiber

Groot, A. , Koert, W. (2007). Werking van het Complex van Testosteron en zijn Receptor. Gevonden op 10 mei 2012, op <http://www.ergogenics.org/anabolenboek/index8.html>

Gijzel, S.M.W. & Wiegant, F.A.C. (2011) *Jaarboek integrale geneeskunde 2010-2011*. Harderwijk: stichting TIG.

Koning, H. (2011). *Jaarboek integrale geneeskunde 2010/2011*. Harderwijk: stichting TIG.

Moleculaire genetika en diagnostiek. (2012). Gevonden op 10 mei 2012, op <http://onderwijsaanbod.kuleuven.be/syllabi/n/E00B2AN.htm>

Oligosacharide. (2012). Gevonden op 10 mei 2012, op <http://nl.wikipedia.org/wiki/Oligosacharide>

Richter, D.J. (1997). *mRNA formation and function*. New York: Academic press.

Schuit F.C. (2000) *Medische biochemie. Moleculaire benadering van de geneeskunde*. Houten: bohn stagleu van Loghum.

STAT3 signal transducer and activator of transcription 3. (2012). Gevonden op 10 mei 2012, op <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6774>

Systeembioologie. Gevonden op 10 mei 2012, op <http://www.vib.be/nl/biotech-basics/Pages/Systeembioologie.aspx>

Stekel, D. (2003). *Microarray Bioinformatics*. Cambridge: Cambridge.

Tervoort, M.J. & Jüngen, IJ. D. (2009) *Medische fysiologie en anatomie*. Houten: bohn stagleu van Loghum.

Wijk, E.P.A & Wijk R. (2006). *Jaarboek integrale geneeskunde 2005-2006*. Amsterdam: supplement BV.

Bijlage 5: Contra-indicaties en bijwerkingen oestrogeenmiddelen

Contra indicaties

Bij oestrogeen middelen zijn er bepaalde contra indicaties die waarschijnlijk ook gelden voor DHEA houdende producten.

De belangrijkste contra-indicaties zijn oestrogeenafhankelijke tumoren, zoals mamma- en endometriumcarcinoom. Actieve of doorgemaakte trombo-embolische aandoeningen en actieve of recente arteriële trombo-embolische incidenten zijn contra-indicaties, evenals ernstige preëxistente leverafwijkingen en porfyrie. Dit laatste geldt in mindere mate voor estriolpreparaten. Oestrogenen dienen bij voorkeur niet gebruikt te worden bij aandoeningen die door het toedienen van oestrogenen kunnen verergeren, zoals hypertensie, endometriose, myomatosis uteri en veneuze trombose of embolie in de anamnese. Bij voorkomen van trombo-embolische aandoeningen in de familie is overleg met een specialist aangewezen. Bij onverklaarde vaginale bloedingen dient vóór suppletie maligniteit te worden uitgesloten.

Bijwerkingen

Endometriumhyperplasie kan door oestrogenen worden veroorzaakt en beschouwd men als een premaligne afwijking. Het optreden hangt samen met de hoogte en de duur van de oestrogeentherapie.

Galstenen. Oraal gebruikte oestrogenen verhogen de uitscheiding van cholesterol in de gal. Het risico van galstenen is bij langdurig gebruik van oestrogenen enigszins vergroot.

Hart- en vaatziekten. Door hormoongebruik neemt het risico op een CVA en een hartinfarct toe. Dit risico neemt met name in het eerste gebruiksjaar toe, vooral ten gevolge van acute stollingsproblemen.

Hypertensie en trombo-embolische processen. Bij orale toediening van oestrogenen treedt stimulatie op van de productie van levereiwitten zoals stollingsfactoren en reninesubstraat. De stimulatie van stollingsfactoren is dosisafhankelijk. Epidemiologische studies tonen aan dat hormonale suppletie therapie risico van veneuze trombo-embolie – d.w.z. diepveneuze trombose – of longembolie. Dit komt bij verder gezonde vrouwen neer op 1 of 2 extra gevallen van veneuze trombo-embolie.

Lipidenmetabolisme. Orale oestrogeentoediening beïnvloedt het lipidenmetabolisme in de lever. Deze beïnvloeding is eveneens dosisafhankelijk. Bij de in de postmenopauze gebruikte doseringen wordt een verlaging van LDL-cholesterol en een lichte stijging van HDL-cholesterol gevonden, terwijl soms het triglyceridgehalte steeg. Bij niet-orale toediening van oestrogenen wordt geen of nauwelijks verhoging van het HDL-cholesterol gezien.

Mammacarcinoom. Tijdens gecombineerd hormoongebruik in de postmenopauze is de kans op mammacarcinoom verdubbeld.

Ovariumcarcinoom. Oestrogeensuppletie in de postmenopauze was in patiëntcontrole-onderzoek en een groot observationeel onderzoek geassocieerd met een vergroot risico van ovariumcarcinoom. (CVZ oestrogenen, 2012)

Literatuurlijst

CVZ (2012). Farmacotherapeutisch kompas. Gevonden op 5 juni 2012, op <http://www.fk.cvz.nl/Inleidendeteksten//inl%20oestrogenen.asp?blPrint=True>

Bijlage 6: Zoekresultaten

Soort artikel en level of evidence	Aantal	Titel	Auteurs	Jaartal
RCT level 2	3	Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: implications in antiageing treatment?	El-Alfy, M., Deloche, C., Azzi, L., Barnard, B.A., Bernerd, F., Coutet, J., Chaussade, V., Martel, C., Leclaire, J., Labrie, F.	2010
		Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women.	Calvo, E., Luu-The, V., Morissette, J., Martel, C., Labrie, C., Bernard, B., Bernerd, F., Deloche, C., Chaussade, V., Leclaire, J., Labrie, F.	2008
		Changes in serum DHEA and eleven of its metabolites during 12-month percutaneous administration of DHEA	Labrie, F., Cusan, L., Gomez, J.L., Martel, C., Bérubé, R., Bélanger, P., Chaussade, V., Deloche, C., Leclaire, J.	2008
CCT level 3	1	Modulation of Collagen Metabolism by the Topical Application of Dehydroepiandrosterone to Human Skin	Mi Hee Shin,1 Gi-eun Rhie,1 Chi-Hyun Park, Kyu Han Kim, Kwang Hyun Cho, Hee Chul Eun, Jin Ho Chung	2005
Pilot studie level 5	1	Effects of topical DHEA on aging skin: a pilot study	Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O.	2008

Bijlage 7: Data analyse

Middels de CBO formulieren voor het beoordeling van literatuur een data analyse gedaan.
Deze formulieren zijn te vinden via: <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/G-Literatuurbetoordelings-formulieren/>

Formulier II: beoordeling randomised controlled trial (RCT)
Beoordeling van de kwaliteit van een randomised clinical trial (RCT) en clinical controlled trials (CCT)
Bij CCT's zijn de eerste vijf vragen niet van toepassing.

Naam beoordelaar:.....Datum:.....
Titel:
Auteurs:.....
Bron:

Beoordeling van de validiteit
Korte beschrijving van de interventie:
.....
Korte beschrijving van de controlebehandeling(en):
.....

VALIDITEIT

1.

Was de toewijzing van de interventie aan de patiënten gerandomiseerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

2.

Degene die patiënten in het onderzoek insluit hoort niet op de hoogte te zijn van de randomisatievolgorde. Was dat hier het geval?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

3.

Waren de patiënten geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

4.

Waren de behandelaars geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

5.

Waren de effectbeoordelaars geblindeerd voor de behandeling?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

6. Waren de groepen aan het begin van de trial vergelijkbaar?

☐ Ja

☐ Nee, maar in de analyses is hiervoor wel gecorrigeerd

☐ Nee, en in de analyses is hiervoor niet gecorrigeerd

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

7. Is van een voldoende proportie van alle ingesloten patiënten een volledige follow-up beschikbaar?

☐ Ja

☐ Nee . → Is selectieve loss-to-follow-up voldoende uitgesloten?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden / loss-to-follow-up niet beschreven

8. Zijn alle ingesloten patiënten geanalyseerd in de groep waarin ze waren gerandomiseerd?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

9. Zijn de groepen, afgezien van de interventie, gelijk behandeld?

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

TUSSENOORDEEL

10. Zijn de resultaten van het onderzoek valide en toepasbaar?

☐ Voldoende valide en toepasbaar . ga verder bij 11

☐ Twijfelachtig . ga verder bij 11

☐ Onvoldoende valide en toepasbaar U kunt stoppen met het invullen van de checklist,

tenzij er geen betere artikelen op dit gebied zijn
(terugkoppelen naar de werkgroep)

11. N.v.t.

TOEPASBAARHEID IN DE NEDERLANDSE GEZONDHEIDSZORG

12. Kan het gevonden resultaat worden toegepast op de Nederlandse situatie?
(hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de beschikbare therapeutische faciliteiten)

☐ Ja

☐ Nee

☐ Te weinig informatie in het artikel om dit te beantwoorden

13. Op welk(e) echelon(s) kan het resultaat worden toegepast?
(meerdere opties tegelijk mogelijk)

- ☐ algemene bevolking
- ☐ eerste lijn
- ☐ tweede lijn
 - ☐ academische ziekenhuizen
 - ☐ perifere ziekenhuizen
- ☐ derde lijn

CONCLUSIE

14. Conclusie met betrekking tot het artikel en de waarde van de interventie

Vijf artikelen zijn beoordeeld volgens het CBO formulier die hierboven te vinden is. Het overzicht van de resultaten staan hieronder schematisch weergegeven. Drie randomized controlled trials en 2 clinical controlled trials zijn hieronder beoordeeld op methodologische kwaliteit:

	Labrie (2008) RCT	Calvo (2008) RCT	El-Alfy (2010) RCT	Mi Hee Shin (2005) CCT	Nouveau (2008) Pilot studie
1	Ja	Ja	Ja	Nee	Ja
2	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Nee	Te weinig informatie
3	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja
4	Te weinig informatie	Ja	Te weinig informatie	Nee	Ja
5	Te weinig informatie	Ja	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Te weinig informatie
6	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
7	Te weinig informatie	Te weinig informatie	Ja	Te weinig informatie	Te weinig informatie
8	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja
9	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

10	Voldoende valide en toepasbaar	Voldoende valide en toepasbaar	Voldoende valide en toepasbaar	Twijfelachtig	Twijfelachtig
12	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
13	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.	N.v.t.
14	Goed opgezet, maar niet geblindeerd en daalt daarom in betrouwbaarheid.	Voldoende valide. Wat een vertekenend beeld kan geven is het feit dat de studie is uitgevoerd door een onderzoekers van een merk (L'Oréal), wat de studie minder betrouwbaar kan maken.	Studie zit goed in elkaar. Methode en follow-up goed beschreven. Niet duidelijk of het geblindeerd is ja/nee.	De interventie is toegepast op een gering aantal mensen. Er is een huidbiopt genomen en behandeld.	Er komen goede huidverouderde aspecten naar voren, alleen er staan weinig tot geen getallen in deze studie. Wat ook een vertekenend beeld kan geven is het feit dat de studie is uitgevoerd door onderzoekers van een merk (L'Oréal), wat de studie minder betrouwbaar kan maken.

Bijlage 8: Stroomdiagram

Uit: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed100009

