

## AGING – VANUIT VERSCHILLENDE INVALSHOEKEN

De samenleving vergrijst en we worden allemaal ouder. Om een indruk te geven: in 1200 v.Chr. werd de mens gemiddeld 26 jaar oud, in het jaar 1900 was dat 46 jaar, tegenwoordig worden we gemiddeld 81 jaar. In 2012 waren er wereldwijd 316.600 mensen ouder dan 100 jaar, zij worden ook wel Centenarians genoemd.

Elk jaar groeit deze groep met 5,5%.

### DR. FRANCIS WU - DERMATOLOOG



Dr. Wu studeerde geneeskunde, volgde twee jaar de opleiding tot chirurg en specialiseerde zich vervolgens als dermatoloog. Al tijdens zijn studie deed hij oncologisch onderzoek in een Amerikaans ziekenhuis en in 2005 promoveerde hij.

Naast zijn werk bij het Dermatologisch Centrum Utrecht volgt Wu verdiepingsopleidingen op het gebied van chirurgie, in de toekomst gaat hij een bijdrage leveren aan onderzoekswerk. In zijn vrije tijd houdt Wu zijn vakliteratuur op peil.

### *Bepalende factoren in het verouderingsproces*

Het verouderingsproces wordt door twee mechanismen bepaald. De biologische klok, oftewel het intrinsieke verouderingsproces, bepaalt de ernst en de snelheid van huidveroudering.

Laatste inzichten suggereren dat de snelheid van het verouderingsproces slechts voor 20% door ons DNA wordt bepaald. Omgevingsfactoren en lifestyle bepalen de overige 80% van het verouderingsproces.

Dit proces kan worden versneld door het uitwendige, extrinsieke verouderingsproces, zoals blootstelling aan ultraviolet licht (zon, zonnebank), luchtverontreiniging, roken, ongezonde voeding, slaapgebrek en stress.

In de intrinsieke en vooral extrinsieke veroudering is een sleutelrol weggelegd voor **Reactive Oxygen Species (ROS)**, oftewel de vrije radicalen die in het lichaam ontstaan. Deze vrije radicalen hebben een beschadigende werking op cellen en weefsel en veroorzaken bovendien een versnelde verkorting van de **telomeerlengte**.

## *Senescence is het nieuwe anti-aging focuspunt*

De afgelopen jaren is de kennis over het verouderingsproces met grote sprongen vooruitgegaan. Men ontdekte dat uitgedeelde cellen overgaan tot senescence. In de literatuur noemt men senescente (of verouderings) cellen ook wel 'zombiecellen'. Dit zijn levende cellen die volledig zijn uitgedeeld en eigenlijk niets meer doen. Zombiecellen zitten overal in de organen en hebben nog wel stofwisseling.

Zombiecellen blijken 'SOS'-signalen in de omgeving af te geven. Deze SOS-signalen, ook wel pro-inflammatoire cytokines of ontstekingsstoffen, zijn bedoeld om het eigen immuunsysteem te waarschuwen en hebben als doel de zombiecellen op te ruimen. Als de ontstekingsstoffen te ver doorschieten en ook naburige gezonde cellen en zelfs weefsel of organen aantasten, ontstaan ouderdomsklachten zoals gewrichtsklachten, diabetes mellitus, hart- en vaatziekten, oogproblemen, botontkalkingen, kanker, dementie, etc.

## *Langer leven door verwijdering zombiecellen*

In experimenten waarbij zombiecellen bij muizen verwijderd werden, is aangetoond dat deze muizen langer leven en amper ouderdomskwalen hebben. Zelfs bij oudere muizen is het mogelijk om dit effect te bewerkstelligen.

## *Ouderdomsvertragende voedingsstoffen*

Bij mensen is bekend dat een aantal voedingsstoffen mogelijk een gunstig effect heeft op het verwijderen van zombiecellen: resveratrol, curcuma, lycopene, carotenoïden, epigallocatechin gallate (EGCG), quercetine, piperlongumine en genisteïne. Deze voedingsstoffen activeren **de NRF2-expressie**.

NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) is een cel beschermer die 200 genen kan activeren die betrokken zijn bij de detoxificatie van cellen. Samen met het eiwit Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) bevindt NRF2 zich buiten de celkern. Wordt Keap1 geactiveerd door de vrije radicalen (ROS), dan laat het NRF2 los. NRF2 verplaatst zich vervolgens naar de celkern en bindt zich daar met ARE (Antioxidant Response Element), het lichaamseigen antioxidant mechanisme

## *Verouderingsproces van binnenuit vertragen*

Het vertragen van het verouderingsproces heeft het grootste effect van binnenuit. Voeding, sporten en intermitterend vasten spelen daarin een belangrijke rol, net als de verzorging van de huid.

## *Intermitterend vasten*

Van intermitterend vasten bestaan veel varianten, bij alle varianten is het toegestaan tussendoor water, thee of koffie te drinken. Onderzoeken tonen aan dat door het vasten het aantal ontstekingscellen in het lichaam afneemt, de waarden van bloedglucose en lipiden verbeteren en de bloeddruk daalt. Dit proces speelt zich af op cellulair niveau en onderdrukt het eiwit **mTOR (mammalian target of rapamycin)**. Door de verlaging van dit mTOR-eiwit is het herstel van cellen mogelijk, door het lichaamseigen repareermechanisme te stimuleren.

Het dieet volhouden is altijd de grote uitdaging van vasten. Vasten zorgt lichamelijk voor een katabole toestand, dit houdt in dat het lichaam energiereserves uit het spier- en vetweefsel haalt. Hierdoor kan verlies van spierweefsel optreden.

Er zijn ook medicaties die het mTOR-systeem beïnvloeden en blokkeren. In dierexperimentele studies blijken middelen zoals metformine en rapamycine muizenlevens tot ongeveer 14% te verlengen. Er zijn echter veel bijwerkingen.

## *Skin deep ouderdomsvertraging*

Dieper gelegen structuren zijn beter te bereiken en te verbeteren met injectables zoals neurobotulinetoxine, injecteerbare fillers en energy-based devices. De combinatiebehandeling neuro-botulinetoxine en fillers op basis van hyaluronzuur en calciumhydroxylapatiet zien we de laatste jaren toenemen.

Een andere kijk die dieper dan de huid gaat, is het effect van neurobotulinetoxine behandeling in de glabella regio en het verminderen van depressie bij patiënten die matig baat hebben bij antidepressiva.

## *Differentiatie in strategie*

Jongere en oudere patiënten vragen ieder een eigen strategie bij een behandeling met injectables. Bij een jongere patiënt gaat het vooral om de correctie van verhoudingen en structurele kenmerken. Ook preventief, zoals het voorkomen van fronsrimpels, speelt bij hen een belangrijke rol. Bij ouderen gaat het meer om het handhaven van de gezichtsstructuur, het volume en het verzachten van lijnen en plooiën.

Fillers op basis van hyaluronzuur en calciumhydroxylapatite worden vooral gebruikt voor volume- en rimpelherstel. Een andere toepassing, die ook geschikt is voor mannen, is het herstellen van de huidhydratatie die in de loop van de jaren afneemt.

Het is ook goed mogelijk dat fillers in de toekomst meer bevatten dan een enkel ingrediënt (bijvoorbeeld hyaluronzuur). Denk hierbij aan een hyaluronzuur-mix van antioxidanten en groeifactoren die het collageen in de botten stimuleren.

De benadering van de anti-agingbehandeling is aan het veranderen, het is zoveel meer dan een single targeted behandeling. Een bredere scope van de juiste skincare en voeding in combinatie met personalized injectables en lasertherapie krijgt steeds meer voet aan de grond. We hoeven niet de humane maximale levensduur van 120 jaar te halen, maar willen wel gezond en stralend oud worden. Dat is een mooi streven.

---


## HET HUIDVEROUDERINGSPROCES ONDER DE LOEP

**Epidermis:** wordt dunner, ook de keratinocyte-turnover vertraagt. Melanocyten produceren minder melanine en nemen af in aantal. De barrièrefunctie van de epidermis verslechtert doordat het huideigen hyaluronzuur en de huidlipiden verminderen. Door afname van het collageen type IV treedt bovendien een afvlakking van de epidermis-dermis junction op.

**Dermis:** wordt dunner door verlies van elastische en collagene vezels. Fibroblasten nemen af in aantal en ook de glucosaminoglycanen (waarvan hyaluronzuur de meest bekende is) verminderen.

**Fibroblasten:** nemen af in aantal en produceren minder collageen.

**Bloedvaten:** zowel de doorbloeding, de diameter als de hoeveelheid bloedvaten neemt af.



**Collageen:** 1% verlies per jaar na het 30e levensjaar. Na de menopauze treedt 30% extra collageenverlies op. Collageen type 1, 3 en 7 nemen dramatisch af.

**Elastine:** verdikt en wordt minder elastisch. Afbraak door UVA-expositie en vrije radicalen.

**Glucoaminoglycans (GAG):** o.a. hyaluronzuur in de ECM-waterbindende capaciteit. Dieper gelegen steunlagen zoals vermindering van het subcutane vetweefsel in de wangen en gebieden bij de slaap en ook osteoporose van de maxilla en periorbitale regio.

---

## Referenties

Kuilman T, Michaloglou C, Mooi WJ, Peeper DS. The essence of senescence. *Genes Dev.* 2010;24(22):2463–2479.

Malavolta M, Bracci M, Santarelli L, et al. Inducers of Senescence, Toxic Compounds, and Senolytics: The Multiple Faces of Nrf2-Activating Phytochemicals in Cancer Adjuvant Therapy. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:4159013.

Olivieri F, Prattichizzo F, Grillari J, Balistreri CR. Cellular Senescence and Inflammaging in Age-Related Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:9076485.

Blagosklonny MV. Calorie restriction: decelerating mTOR-driven aging from cells to organisms (including humans). *CellCycle.* 2010 Feb 15;9(4):683-8.

Mendelson B, Wong CH. Changes in the facial skeleton with aging: implications and clinical applications in facial rejuvenation. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(4):753–760.

Wollmer MA, de Boer C, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, Hodzic M, Bayer U, Kollmann T, Kollwe K, Sönmez D, Dunsch K, Haug MD, Schedlowski M, Hatzinger M, Dressler D, Brand S, Holsboer-Trachsler E, Kruger TH. Facing depression with botulinum toxin: a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res.* 2012 May;46(5):574-81.

Farr, J., Xu, M., Weivoda, M. et al. Targeting cellular senescence prevents age-related bone loss in mice. *Nat Med* 23, 1072–1079 (2017). <https://doi.org/10.1038/nm.4385>