

# Ingrediënten

## Van stroopwafel tot collageen afbraak

**Het gezonde verstand verliest het maar al te vaak van lekkere trek. We gunnen onszelf de geneugten van de stroopwafel terwijl de suikers vrijuit hun nare gevolgen op het lichaam kunnen botvieren. Het lijkt bijna oneerlijk dat juist alle lekkere hapjes zoals taart en snoepjes, hoge concentraties van suikermoleculen in ons systeem loslaten die de grootste vernielingen aanrichten. Dat beschadigende proces heet glycatie.**

Tezamen met de opeenstapeling van zonneshade, oxidatieve stress van milieuvervuiling en hormonale veranderingen, is glycatie een grote speler bij intrinsieke huidbeschadiging. Waarom weten we zo weinig van dit onderwerp? Hoe kunnen we de glycatie-schade verminderen en welke cosmetische ingrediënten kunnen dit fenomeen beperken?

### Abstract

Als extrinsieke huidverouderende factor is de schadelijke invloed van zonlicht op de huid inmiddels een bekend onderwerp in onderzoeken. Zelfs de consument is inmiddels redelijk goed op de hoogte van het concept fotoveroudering. Het concept glycatie is abstracter en gecompliceerder, maar niettemin een grote veroorzaker van huidveroudering. Misschien zelfs wel een even belangrijke als zonlicht.

Veel van wat we weten van glycatie is voortgekomen uit onderzoek naar diabetes en de verwoestende effecten op weefsel, bij een chronisch te hoog bloedsuikergehalte die deze ziekte met zich meebrengt. Geraffineerde suikers zijn niet het enige probleem. Andere voedselgroepen zoals granen, fruit en groenten zetten zich ook om tot verschillende suikers als ze verteerd worden. Hierbij moet worden vermeld dat glycatie een natuurlijk proces is, ook als er sprake is van een normaal bloedsuikergehalte en een gezond dieet. Suikers zijn een essentiële brandstof voor cellen en energie metabolisme en daarmee doorslaggevend voor overleving. Niettemin hebben dieet en keuzes in lifestyle een belangrijke invloed op hoe schadelijke deze effecten zijn op de huid.

### Wat is glycatie?

Als voedsel op hoge temperatuur wordt bereid, vindt er een bruiningsreactie plaats. Een chemisch proces, de Maillard-reactie, vindt plaats wanneer eiwitten en koolhydraten (suikers) in voedsel worden blootgesteld aan hitte, waardoor er een sterke verbinding plaatsvindt. Op dezelfde manier, in het menselijk lichaam, als deze suikers in de bloedbaan terecht komen, hechten zij zich aan amino-groepen in eiwitten, zoals collageen. Deze reacties veroorzaken 'Advanced Glycation End products' ofwel AGE's. Simpel gezegd, AGE's zijn de eindproducten van suikers die zich binden aan eiwitten. Deze eiwitglycatie op lichaamstemperatuur vindt langzaam plaats en is niet gereguleerd door enzymen.

AGE-moleculen zijn met name beschadigend omdat ze kunnen cross-linken met andere eiwitten om zo sterke chemische bruggen te vormen. In de huid is eiwitglycatie verantwoordelijk voor veroudering door uiteindelijk collageen af te breken in de dermis.

### Extracellulaire matrix

De dermis bestaat hoofdzakelijk uit extracellulaire matrix opgevoerd uit eiwitten, met name collageen, elastine en verschillende glycosaminoglycans, allen bestaande uit cellen die fibroblasten heten. Collageen en elastine zijn de twee belangrijke eiwitten in de huid die van nature gecross-linked en geketend zijn om zo steun te bieden en hun normale huidfuncties vervullen. Zij helpen bij het vormen van de zogenaamde extracellulaire matrix, die het mogelijk maakt om celprocessen zoals migratie, groei, differentiatie en het lezen van genen, uit te voeren. Precieze enzymatische processen zijn noodzakelijk voor een normale opbouw van collageen in de extracellulaire matrix. Eiwitglycatie begint met een reactie tussen een suiker en een aminozuur lysine genaamd. Deze wordt gevonden in het collageen. Aangezien glycatie een langzaam proces is, worden eiwitten met een lange biologische levensduur zoals collageen, het meest getroffen. Door de afbraak van collageen heeft glycatie niet alleen invloed op de eigenschappen van collageen en de extracellulaire matrix, maar ook op de matrix-cell interacties. Uiteindelijk hebben de AGE's effect op het gedrag van cellen en op het functioneren van de extracellulaire matrix, in het bijzonder op het afbreken van collageen.

### Glycatie en Huidveroudering

Een gezond collageen metabolisme is een gecompliceerd proces en heeft een balans tussen synthese en afbraak nodig voor het behoud van een gezonde huid. Er vinden continu dynamische veranderingen plaats om de extracellulaire matrix te herstructureren. Bij het verouderingsproces wordt de balans verstoord en is er meer afbraak dan productie. Dit leidt tot een sterke vermindering van de stevigheid van het dermale bindweefsel. Zelfs met een gezond dieet, vindt er op de lange termijn collageenglycatie plaats. Glycatie heeft tot gevolg dat de fibroblasten een matrixproductie omzetten in een matrix afbrekende status. Dit is gedeeltelijk het gevolg van een verhoging van collageenafbrekende enzymen, matrix metalloproteinases (MMP's) genaamd. Tegelijkertijd verminderen de hoeveelheid matrix me-



talloproteinase inhibitors TIMP-1 en TIMP-3, eiwitten, die in relatief hoge hoeveelheden worden geproduceerd in een jonge huid.

### **Inflammatie**

Niet alleen wordt een door glycatie slecht functionerend collageen door cellen herkend, maar er zijn zelfs verschillende receptoren voor AGE's inmiddels geïdentificeerd. Bijvoorbeeld de verbinding van AGE's aan de RAGE receptor van dermale fibroblasten resulteert in een activering van NF- $\kappa$ B. NF-kappa B is een molecuul die in de cel de inflammatie cascade activeert. Met name NF- $\kappa$ B activering leidt tot de productie van matrix metalloproteinase en tot de formatie van pro-inflammatoire cytokines, die de inflammatie nog eens versterken in weefsel. Deze inflammatoire respons creëert vrije radicalen reacties en verdere productie van matrix metalloproteinasen. Dit is een gevolg van de activatie van de redox gereguleerde transcriptie factoren, zoals NF- $\kappa$ B en activator protein-1 (AP1). Glycatie veroorzaakt niet alleen de afbraak van collageen, maar tast ook de samenstelling van nieuwe collageen macromoleculen aan en stopt collageenmoleculen tot de vorming van een normale netwerk structuur. Als deze structuur één keer is verstoord, registreren de cellen deze foutieve formatie en activeren verdere degeneratie.

### **Vrije radicalen**

Zoals hierboven beschreven, worden eiwitglycatie en AGE-vorming vergezeld door een verhoogde vrije radicalen activiteit. Vrije radicalen activiteit staat bekend als een van de voornaamste redenen voor het versnellen van huidveroudering. Cellen kunnen vrije radicalen reacties van nature afvechten, hoewel de mate van vrije radicalen reacties wordt beïnvloed door levensstijl zoals dieet en roken.

Het inademen van sigarettenrook bijvoorbeeld, veroorzaakt meer vrije radicalen reacties en vermindering van antioxidanten in de huid. De hoeveelheid vitamine C en E worden opgebruikt om oxidatieve stress van roken te verminderen, waardoor deze antioxidanten niet veel anti-oxidatieve capaciteit over hebben om de normale processen van bijvoorbeeld glycatie op te kunnen vangen.

Terwijl factoren zoals roken en glycatie de huid van binnenuit aanvallen, zijn er ook nog factoren van buitenaf, zoals blootstelling aan de zon die

huidveroudering nog eens verergeren. Deze factoren samen vormen een ideaal milieu dat de afbraak van collageen bevordert en continue de regenererende capaciteit van de huid ondermijnt.

### **Voedingsstoffen tegen glycatie**

Alle levende organismen in de natuur beschermen zichzelf met een spectrum aan antioxidanten. Er zijn olie oplosbare antioxidanten zoals vitamine E (tocopherol) en carotenoïdes en wateroplosbare antioxidanten zoals vitamine C en glutathione.

Vele van deze botanische stoffen bevatten procyanidins, die behoren tot de pro-anthocyanidin groep van flavonoïdes. Deze organische moleculen komen voor in vele voedselgroepen in ons dieet. Bekende bronnen zijn appels, kaneel, dennenschors, cacao bonen, blauwe bessen, granaatappel, druivenpitten (en dus rode wijn), groene thee en vele bessen zoals cranberry, krenten etc. Blauwe bessen bijvoorbeeld bevatten sterke antioxidanten en anti-inflammatoire eigenschappen en phytovoedingsstoffen zoals procyanidins. Procyanidins zijn krachtige water oplosbare anti-oxidanten en vaak effectiever dan vitamine C en E. Polyphenols overwinnen de schade door TNF-alpha geïnduceerde productie van inflammatoire helpers zoals IL-8, MCP-1 en ICAM-1 te verminderen. Een uitstekende antioxidant zoals ellagic zuur bijvoorbeeld is een phenol die voorkomt in bramen, cranberries, pecan noten, granaatappel, frambozen, aardbeien, walnoten, gojibessen en druiven. Rice bran bevat natuurlijke matrix metalloprotease remmers en beschermt daardoor tegen de afbraak van collageen en elastine. Hetzelfde geldt voor palmolie, wat hoge concentraties tocotrienol bevat wat NF- $\kappa$ B remt en daardoor de inflammatie processen bij glycatie.

'AGE's zijn de  
eindproducten van  
suikers die zich  
binden aan eiwitten'

# Ingrediënten.

## Cosmeceuticals

Cosmeceuticals ter voorkoming van glycatie moeten goed zijn samengesteld en effectieve concentraties van werkzame ingrediënten bevatten. Bovendien moeten ze actief genoeg zijn om door te dringen in de huid, voorbij het stratum corneum en het levende gedeelte van de epidermale en dermale laag zien te bereiken, waar de beschadigende effecten van glycatie zich voordoen. Aangezien de vorming van gevaarlijke crosslinkende glycatie-eindproducten afhankelijk is van oxidatieve reacties, is de applicatie van antioxidanten in cosmetica een voor de hand liggende strategie. Gelukkig is er een diversiteit aan ingrediënten die, wanneer aangebracht op de huid, helpen met het beperken van intrinsieke huidveroudering veroorzaakt door glycatie. Vele organische bestanddelen die worden geproduceerd door planten zijn gelinkt aan de ingenieuze processen die helpen bij de gezonde metabolische processen die in het lichaam plaatsvinden. Van vele is wetenschappelijk aangetoond dat ze beschermen tegen de verwoestende effecten van glycatie en de huid haar helende vermogens verbeteren. Deze bestanddelen worden gebruikt als ingrediënten voor cosmeceuticals. Als voorbeelden; lipoic zuur, taurine, resveratrol, carnosine en benfotiamine. Van al deze bestanddelen is bekend dat ze op hun eigen manier tegen glycatiereacties beschermen. Hoewel het waar is dat glycatie inflammatie veroorzaakt, is het belangrijk te onthouden dat inflammatie processen die ontstaan door glycatie anders zijn dan inflammatie processen die veroorzaakt worden door bijvoorbeeld de zon. Daarom zijn de manieren om de inflammatie onder controle te houden en de daarbij behorende vrije radicalen reacties ook verschillend.

## Ontwikkelingen

Recente ontwikkelingen in antiglycatie ingrediëntentechnologie wijzen uit dat diverse ingrediënten zeer effectief kunnen zijn in het tegengaan van de negatieve effecten veroorzaakt door AGE's. Er wordt op dit moment veel onderzoek gedaan door de leveranciers van deze anti-glycatie ingrediënten naar effectieve integratie van deze specifieke stoffen in huidverzorgende producten. DermalRx LuShield bijvoorbeeld ontgift de huid van glycatie-stoffen en oxidanten en beschermt daardoor tegen glycatie geïnduceerde inflammatie. Deze samenstelling is gebaseerd op de extractie van Osmanthus Fragrans en heeft een sterk effect op de bescherming van fibroblasten. Phito-Sirt is nog een voorbeeld, verkregen uit mexicaanse bamboe (bron van resveratrol) en de Boldo boom (bron van boldine), aminoguanidine en carnosine. Tezamen hebben deze een uitstekend effect op AGE's en verlengt het de levensduur van cellen. dGlyage is een ingrediënt wat metaalionen bindt en belangrijk aangezien de vorming van AGE's hiervan gedeeltelijk afhankelijk is. Uiteindelijk beschermen de effecten van dGlyage het DNA. Vilastene is een unieke peptide, die in een liposoom (drager) beschermt tegen het eerder genoemde Maillard-effect. Hoewel carnosine niet een nieuw ingrediënt is en eigenlijk een voedingssupplement, heeft het meerderen anti-glycatie effecten en daardoor heilzame voordelen voor de huid.

## Problemen met samenstellingen

Hoe effectief ingrediënten ook mogen zijn, ze moeten natuurlijk wel in de juiste concentraties aanwezig zijn om effect te hebben. Wanneer een bio-

chemische stof is gewonnen/onttrokken, is het essentieel dat het bestanddeel zuiver en stabiel is voor de benodigde biologische activiteit van het ingrediënt. Ook moet niet vergeten worden dat zelfs ingrediënten van botanische afkomst, in hoge concentraties irritatie kunnen veroorzaken. Samenstellingen en het juiste gebruik van emollient technologieën zijn ook essentieel voor het doordringen van ingrediënten in de huid. Er worden vaak monosacchariden gebruikt in cosmeceuticals, deze veroorzaken echter een verergering van de glycatie en gebruik hiervan wordt dan ook afgeraden in antiglycatie producten.

Simpele suikers, essentieel voor primaire metaboliëten, zijn alom vertegenwoordigd in alle levende materie en daardoor ook aanwezig in veel natuurlijk cosmetische ingrediënten, bijvoorbeeld in ruwe plantaardige extracten en melkderivaten. Suikers worden dikwijls toegevoegd als een hoofdbestanddeel in moisturizers, als humectanten omdat ze een goede, goedkope grondstof vormen. Op deze manier worden glycatie substraten geleverd aan de huid.

Goede humectant alternatieven zijn aminozuren of lactaten, die niet worden gebruikt in het glycatieproces. Zelfbruiners bevatten meestal dihydroxyaceton. Terwijl dihydroxyaceton vooral op het huidoppervlak blijft, wijzen studies uit dat een gedeelte van het ingrediënt dieper doordringt en de levende lagen van de epidermis en dermis bereikt. Hier binden zij zich met eiwitten en stimuleren eiwitglycatie wat resulteert in vrije radicalen productie.

## Samenvatting

Het suikergehalte in ons dieet speelt een grote rol in chronische inflammatoire processen in het hele menselijke lichaam. Een ongezonde levensstijl zal onvermijdelijk leiden tot een toename aan inflammatoire processen, die uiteindelijk mogelijk leiden tot een chronisch inflammatoire ziekte of andere gezondheidsproblemen - niet alleen huidveroudering.

Het vermijden van een ongezond dieet is een eerste logische stap in de balans tussen gezondheid en ziekte. Het onder controle houden van de suikerconsumptie en het eten van voedingsstoffen met hoge antioxidanten eigenschappen zal resulteren in het behouden van een goede gezondheid op velerlei wijze.

Een belangrijke toevoeging hierop zijn huidverzorgende producten die de negatieve effecten van glycatie tegengaan en de schade verminderen zodat een gezonde huid langdurig wordt behouden. Effectieve producten moeten de juiste concentraties actieve ingrediënten bevatten die eiwitglycatie beperken. Deze producten zijn zeer waardevol voor het behoud van een gezonde huid.



Dr. Daniel Chesik zal over het onderwerp Glycatie spreken op de vakbeurs Beauty Salon dimensions te Utrecht in september.

Yvonne Austin en  
Dr. Daniel Chesik