

Das Fettgewebe - ein endokrines Organ

Hemmung der Cortisolbiosynthese im Fettgewebe mithilfe von Glycyrrhizin aus der Süßholzwurzel - neue Perspektiven bei der Therapie der Cellulite

Die Adipozytdifferenzierung ist ein komplexer Prozess, der mit der Geburt beginnt und das ganze Leben anhält. Die Adipozytenpräkursoren erhalten ihre letzte Differenzierung durch den Einfluß verschiedener Stimuli, wie Hormonen und Wachstumsfaktoren. Das Gleichgewicht zwischen De-novo-Differenzierung, Wachstum und Apoptose der Adipozyten bestimmt das gesamte Körperfett. Einen wesentlichen Impuls für das Größenwachstum der Fettzellen ist das Hormon Cortisol. Mit einem neuen Wirkstoff aus der Süßholzwurzel, der Glycyrrhetinsäure gelang es kürzlich einem Forscherteam aus Padua, Italien, die kutane Cortisolbiosynthese und das Adipozytenwachstum zu beeinflussen. Eine Versuchsreihe an einem kleineren Patientenkollektiv nährt die Hoffnung eines neuen Therapieansatzes zur Behandlung der Cellulite.

Verantwortlich für die Entstehung der Cellulite ist die besondere Struktur des weiblichen Bindegewebes, das – anders als bei Männern – in lockeren Strängen angeordnet ist. Durch Auflockerung des Bindegewebes, durch Östrogene, Gewichtszunahme und Wassereinlagerung oder einfach durch Veranlagung wird das Unterhautfettgewebe nach oben gepresst und an der Oberhaut als Cellulite sichtbar. Bei der Cellulite handelt es sich um Dellenbildung der Haut, die fast nur bei Frauen vorkommt, die eine andere Bindegewebsstruktur haben als Männer. Um den weiblichen Körper auf eine Schwangerschaft vorzubereiten, muß das Bindegewebe elastischer, die Haut dünner und die einzelnen Fettzellen (Adipozyten) größer sein. Die Lederhaut geht ohne scharfe Grenze in die Sunkutis, ein lockeres, lamellär gebautes Bindegewebe, über, in das mehr oder weniger reichlich Fettgewebe (Panniculus adiposus) in Form von Läppchen eingelagert ist. Das subkutane Fettgewebe dient vor allem dem Kälteschutz und stellt außerdem einen Energiespeicher dar. Weibliche Fettzellen können sich bis auf das Zehnfache aufblähen. Vergrößerte Fettzellen können die Durchblutung und den Lymphfluss behindern. Ergebnis: Es bildet sich Orangerhaut. Seitdem bekannt ist, dass das cutane Fettgewebe nicht nur Wärme- und Energiespeicher ist, sondern auch endokrines Organ, das durch die Cortisolbiosynthese seinerseits die Beschaffenheit der Fettzellen hinsichtlich Größe und Anzahl beeinflusst, lag es nahe, durch die Interaktion mit dem Cortisolstoffwechsel im cutanen Fettgewebe die Adipozytenreifung- und Bildung zu hemmen. Eine

Versuchsreihe, die am Institut für Endokrinologie in Padua, Italien, durchgeführt wurde, zeigte, daß Glycyrrhetinsäure, ein Wirkstoff aus der Süßholzwurzel, die Cortisolbiosynthese im Fettgewebe hemmen und dadurch die Neubildung und Größenbildung von Fettzellen beeinflussen kann.

Das Fettgewebe als endokrines Organ

In jüngster Zeit konnten neue Erkenntnisse gesammelt werden über die Schlüsselrolle des Fettgewebes für zahlreiche physiologische Prozesse durch die Biosynthese und Sekretion verschiedener hormoneller Faktoren (Adipokine), die die Energiehomeostase, den Gefäßstoffwechsel, Entzündungsprozesse sowie das Immunsystem beeinflussen. Sowohl ein Zuviel als auch ein Zuwenig an Fettgewebe kann schwere Formen der Insulinresistenz verursachen. Das Fettgewebe besitzt eine Vielzahl weiterer sekretorischer Zelltypen, wie z.B. Makrophagen, die proinflammatorische Zytokine enthalten sowie Adipozytenpräkursorzellen. In Adipozyten werden Leptine gebildet, deren Konzentration mit dem Umfang des Fettgewebes korreliert. Leptine regulieren die Energiehomöostase, indem sie Nahrungsaufnahme und Körpergewicht regulieren. Hohe zirkulierende Leptin-Konzentrationen korrelieren mit Insulinresistenz niedrige mit reduzierter Fertilität und Hemmung der Immunfunktion. Adiponectin wird nur in Adipozyten gebildet. Zirkulierende Spiegel sind invers proportional zur Adipozytenmasse und proportional zur Insulinresistenz. Damit ist Adiponectin ein antidiabetisches Hormon, das in peripheren Geweben die Insulinsensitivität erhöht. Ein weiteres Hormon, das in den Adipozyten produziert wird, ist Resistin. Injektion von Resistin bei Wild-Typen von Mäusen führten zu reduzierter Glucosetoleranz und Insulinwirkung [4]. Die Ähnlichkeiten zwischen Patienten mit Cushing-Syndrom und einfacher zerebraler Fettsucht ließen die Assoziation zwischen Fettsucht und Glucocorticoid-Exzess zu. 1982 spekulierte zum ersten Mal Weidenfeld über die Bedeutung der 11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, dem Schlüsselenzym der Cortisolbiosynthese, das das biologisch inaktive Cortison durch Reduktase-Aktivität in das aktive Cortisol umwandelt, bei der Entstehung von Übergewicht [5]. Die Hemmung dieses Enzyms erscheint eine attraktive therapeutische Option zu sein, die krankhafte Körperfettverteilung zu regulieren und zu normalisieren.



Jens Bielenberg

Wie die Idee entstand:

Auf einem Treffen der Gesellschaft für Endokrinologie vom 20. bis 23. Juni, 2001, in Denver, Colorado, präsentierte eine Arbeitsgruppe um den Endokrinologen Prof. Armanini, Universität Padua, eine Studie, die belegt, daß bereits kleine Mengen Lakritz die Körperfettmasse von Übergewichtigen signifikant reduzieren kann. Prof. Armanini sieht eine Möglichkeit, in Zukunft kleine Lakritzmengen in Verbindung mit einer salzarmen Diät oder Diuretika in die Therapie von Übergewichtigen einzuführen. Fettgewebe ist ein endokrines Organ, das Cortisol synthetisiert. Da die Nebenwirkungen bei oraler Gabe von Glycyrrhizinsäure eine ständige Überwachung des Patienten notwendig macht, wurde die Idee geboren, durch kutane Anwendung über eine Creme, hohe Wirkstoffkonzentrationen direkt in das cutane Fettgewebe einzubringen [1]. Anhand von Penetrationsstudien war der Nachweis bereits gelungen, dass Glycyrrhizinsäure nach topischer Applikation in die Haut penetriert und in lebenden Hautschichten nachweisbar ist. Eine perkutane Absorption des unveränderten Wirkstoffs in die Rezeptorphase konnte nicht nachgewiesen werden, was aus der Sicht potentieller Nebenwirkungen von Bedeutung ist [3].

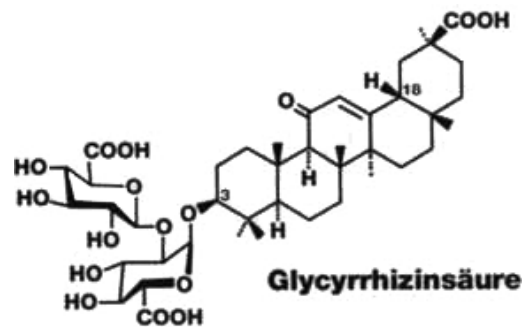
Die Studie

Die Arbeitsgruppe aus Padua untersuchte 20 gesunde Frauen im Alter zwischen 20–33 Jahren mit normalem Body-Mass-Index(BMI), denen eine Creme auf die Oberschenkel appliziert wurde. 10 Probanden erhielten eine Cremegrundlage mit 2,5% Glycyrrhizinsäure*, 10 Probandinnen erhielten lediglich die Cremegrundlage appliziert. Nach einem Monat wurde die Dicke des subcutanen Fettgewebes der behandelten Oberschenkel mithilfe von Ultraschall gemessen. Das Ergebnis war, dass es zu einer deutlichen Reduktion des cutanen Fettgewebes bei der Wirkstoffgruppe gegenüber Placebogruppe kam. (*Adip plus-Fa. Newfields-Italien) Weitere untersuchte Parameter waren BMI, Blutdruck, Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteron, Serum-Kalium. Die Ultraschall-Analyse erfolgte mit Esaote AU 3, 7,5 oder 10 MHz [2].

Der Wirkstoff

Hauptinhaltsstoffe der Süßholzwurzel sind Triterpensaponine mit β -Amyrin-Typ, Glabrin und Glycyrrhizin sowie die Liquorinsäure Isoflavonoide und Flavonoide, von denen Liquiritin das bedeutendste ist. Von pharmakologischem Interesse ist das Glycyrrhizin, das Calcium- und Kaliumsalz der Glycyrrhizinsäure, das mit einer 50fach stärkeren Süßkraft als Rohrzucker zugleich das süß schmeckende Prinzip und damit wertbestimmender Bestandteil von Lakritze ist. Der Glycyrrhizingehalt in Succus Liquiritiae schwankt nach Herstellungsverfahren zwischen 10 und 25 Prozent. Das Glycyrrhizin (GL) und dessen Aglykon, die Glycyrrhizinsäure, sind

neben dem spasmolytisch wirksamen Flavonoid Liquiritigenin verantwortlich für zahlreiche interessante pharmakologische Wirkungen. Bei der topischen Anwendung von Süßholzwurzel-Extrakten spielt die Glycyrrhizinsäure, sowie ihr Aglykon eine wichtige Rolle. Die entzündungshemmenden Wirkungen der Glycyrrhizinsäure beruhen auf einer Inhibierung verschiedener Mediatorsysteme der entzündlichen Reaktion. Bei Ratten konnte eine Hemmung der Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen beobachtet werden. Ferner konnte an Rattenzellen eine Hemmung der Leukotrien B4 und Prostaglandin E2, dh. von wichtigen Entzündungsmediatoren beobachtet werden.



In jüngster Zeit finden glycyrrhetinsäurehaltige Salbenzubereitungen Anwendung zur Therapie der Neurodermitis. In der Kosmetik werden Süßholzwurzel-Präparate zur Vermeidung von Hautentzündungen und zur Vorbeugung von Hautirritationen verwendet. In Asien sind glycyrrhetinsäurehaltige Cremes sehr populär als gut verträgliche kutane Bleichmittel.

Der Mechanismus

Die Effekte von Glukokortikoiden auf das Fettgewebe sind bestens bekannt durch Patienten mit einem Cushing-Syndrom nach hochdosierter Cortison-Therapie, das gekennzeichnet ist durch eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes. Die Ähnlichkeiten zwischen der Fettstruktur von Patienten mit Cushing-Syndrom und Patienten mit einfacher zentralen Übergewichtes hat Spekulationen ausgelöst, dass Glukokortikoide und die Hypophysen-Nebennieren-Achse eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von Übergewicht spielen. Neben der Leber können auch extrahepatische Gewebe eine große Rolle für den Metabolismus von Hormonen mit biologischer Aktivität spielen. Das Fettgewebe produziert beispielsweise Cortisol.

Die zirkulierenden Cortisolspiegel sind normal oder leicht erhöht bei Übergewicht, die metabolische Clearance-Rate von Cortisol ist jedoch deutlich erhöht. Ferner wurden erhöhte nächtliche Cortisolsekretion und eine erhöhte Cortisolsekretion in Antwort auf Stress als kausale Faktoren postuliert. Menschliche Zellen regulieren die endogenen Cortisolkonzentrationen durch die Aktivität der 11-OH-Steroid-Dehydrogenase Typ 1 (11-OHSD1), die das inaktive Cortison in das aktive



Die Süßholzwurzel

Cortisol umwandelt. Überexprimiert in Fettzellen verursacht das Enzym eine Zunahme visceraler Fettzellen, assoziiert mit insulin-resistentem Diabetes und Lipidstoffwechselstörungen. Glucocorticoide stimulieren die Umwandlung von Preadipozyten in Adipozyten und vergrößern die Fettdepots durch die Vermehrung von Fettzellen (Hyperplasie). Auch das Volumen der Fettzellen wird vergrößert (Hypertrophie).

Lakritz bzw. Glycyrrhizinsäure entfaltet seine fett-schmelzenden Effekte damit sowohl direkt in den Fettzellen, indem durch Hemmung der 11-0H-SD die Adipozytensynthese gehemmt und die Adipozytengröße reduziert.

Fazit

Prof. Armanini konnte in seiner Studie den Nachweis liefern, daß durch die Gabe bereits kleiner Mengen des Süßholz-bzw. Lakritz-Inhaltsstoffes in kutaner Applikation kutane Fettdepots aufgelöst werden können, indem die Cortisolbiosynthese lokal gedrosselt wird und die Adipozytenbildung und Größenreifung gehemmt wird. Somit besteht die Hoffnung, mithilfe von Glycyrrhetinsäure über diesen neuen Wirkmechanismus Cellulite zu therapieren.

Jens Bielenberg
25364 Westerhorn/Deutschland
T +49-4127-376
F +49-4127-92918
jens.bielenberg@t-online.de

Literatur

- [1] Armanini, D; DePalo,CB; Mattarello,MJ; Spinella,P ; et al.
Effect of Licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects
J Endocrinol Invest 2003,26(7):646-50
- [2] Armanini, D; Nacamulli, D; Francini-Pesenti,F; Battagin,G; Ragazzi,E; Fiore ,C.
Glycyrrhetic acid, the active principle of licorice, can reduce the thickness of cutaneous thigh fat through topical application.
Steroids 2005, 70(8):538-42
- [3] Frauen, M.
Analytik kosmetisch wirksamer Pflanzenextrakte mit der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-
Dissertation Hamburg 2001
- [4] Rajala,M; Scherer, PE;
Adipose Tissue Derived Hormones:Their Role in Energy Homeostasi and Pathophysiology
In Topical Endocrinology Sept. 2004
ISSN 1356-7314
- [5] Weidenfeld J; Siegel RA; Levy J;Chowers I.
In vitro metaboism of Cortisol by human abdominal adipose tissue.
J Steroid Biochem
1982,17:357-60