

GLYCYRRHETIN ACID FROM THE LICORICE ROOT REDUCES THE THICKNESS  
OF THE CUTANEOUS FATTY TISSUE AFTER TOPICAL APPLICATION

# Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel reduziert die Dicke des kutanen Fettgewebes nach topischer Anwendung

JENS BIELENBERG

## SCHLÜSSELWÖRTER

Fettreduktion, Fettgewebe, Glycyrrhetinsäure, Cortisol, Süßholzwurzel

## ZUSAMMENFASSUNG

Zwischen 40 und 120 Milliarden Fettzellen hat ein Erwachsener, je nach Leibesfülle. Das Fettgewebe dient nicht nur der Thermoregulation, als Energiereservoir und als mechanischer Puffer, sondern ist auch ein endokrines Organ, eine chemische Fabrik, die mehr als 100 Wirkstoffe produziert, unter anderem das Cortisol, das einen wichtigen Impuls für die Neubildung von Fettzellen (Adipozytendifferenzierung) in der Haut liefert. Prof. Armanini aus Padua konnte nachweisen, dass die Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel (Lakritz) cutanes Fettgewebe abbaut, indem es die Cortisolbiosynthese über eine Interaktion mit der 11-OH-Steroid-Dehydrogenase hemmt [1]. Beschrieben werden die allgemeinen Prozesse im Fettgewebe und die Ergebnisse der Armanini-Studie zur Fettreduktion durch die Gabe des Süßholz- bzw. Lakritz-Inhaltsstoffes Glycyrrhetinsäure als Creme.

## EINLEITUNG

Nicht nur der Body-Mass-Index (BMI) gilt als Risikokriterium, sondern auch der Bauchumfang, d. h. viszerale Adipositas. Das Herzinfarktisiko liegt bei vermehrtem Bauchfett bis zu um das 4,5-fache höher. Das kutane Fettgewebe konnte als endokrines, Hormon produzierendes Gewebe entlarvt werden, das auf vielfache Weise in Stoffwechselabläufe involviert ist und an der Pathogenese des metabolischen Syndroms mitbeteiligt ist.

Die Neubildung von Fettzellen (Adipogenese) ist ein biologisch hochkontrollierter Prozess und wird seit mehr als 25 Jahren intensiv erforscht [2]. Die Fettvorläuferzellen erhalten unter anderem durch hormonelle und nutritive Faktoren Signale für ihre letzte Differenzierung. Auch die Zell-Zell-Kommunikation ist in die Adipozytendifferenzierung involviert. Das Gleichgewicht zwischen Neubildung, Wachstum und Auflösung (Apoptose) der Adipozyten bestimmt das gesamte Körperfett.

Die zwischen Kutis und Körperfazie gelegene Subkutis besteht weitgehend aus einer, bis mehrere Zentimeter dicken, Schicht von Fettgewebe und modelliert damit die Körperoberfläche. Die Dicke der Subcutis ist unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren abhängig. Ihr Gesamtgewicht beträgt normalerweise

## KEY WORDS

Fat reduction, fatty tissue, glycyrrhetin acid, hydrocortisone, licorice root

## SUMMARY

Adults have between 40 and 120 billion fat cells, depending on his physique. The fatty tissue does not only serve as a thermo regulator, as an energy reservoir and as a mechanical buffer, but it is also an endocrine organ – a chemical factory – that produces more than 100 active substances, amongst others hydrocortisone that delivers an important impulse for the neoformation of fatty tissue (adipocyte differentiation) in the skin. Professor Armanini from Padua, Italy, was able to demonstrate that glycyrrhetin acid from the licorice root, reduces cutaneous fatty tissue by inhibiting the hydrocortisone biosynthesis through interaction with the 11-OH-steroid-dehydrogenase [1]. The overall processes in the fatty tissue and the results of the Armanini study on fat reduction by application of a licorice root containing cream are described.

zwischen 20–25 kg! Sie enthält die Hälfte bis 2/3 der Gesamtfettmasse des Organismus. Fettgewebe kommt im Körper um fast alle Organe herum vor. Es ist aber vor allem in der Subcutis vorhanden, wo es ein Fettpolster bildet. Die Verteilung der Fettpolster ist beim Mann und der Frau verschieden.

- Beim Mann dominiert es in der oberen Körperhälfte, vor allem am Bauch
- Bei der Frau ist es vor allem im unteren Bereich des Körpers unterhalb des Nabels an Becken, Gesäß und Oberschenkeln lokalisiert

## DIE HAUT- EIN ENDOKRINES ORGAN

Das Fettgewebe ist ein echtes endokrines Organ. Es produziert neben Leptin Adipozytokine, wie z. B. PAI-1, den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor, Angiotensinogen, Angiotensin II, Adiponektin, das Interleukin 6 (IL-6), den Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) sowie Resistin und Prostaglandine, die bei der Pathophysiologie der Begleit- und Folgeerkrankungen der Adipositas wie Bluthochdruck, Thrombose, kardiovaskulären Erkrankungen, sowie bei Entzündungsreaktionen und Störungen der Immunabwehr

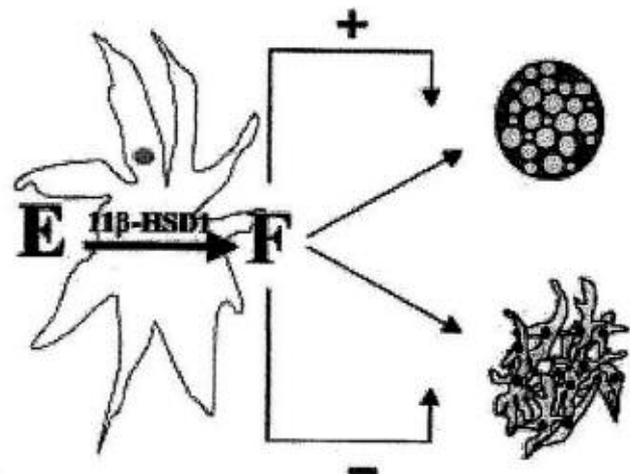
beteiligt sind. Das Fettgewebe produziert auch Cortisol, dem in der Folge eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wird, da es eine zentrale Rolle für die Adipozytendifferenzierung besitzt [3].

In vitro-Prädipozytenkultursysteme, die die meisten kritischen Aspekte der Fettzellbiosynthese in-vivo-widerspiegeln können, haben einen Einblick ermöglicht, in alle molekularen Prozesse, die die Adipozytendifferenzierung beeinflussen. Die adipogenetischen Transkriptionsfaktoren Peroxisom-Proiferator-Aktivierungsfaktor und CCAAT / Enhancer-Bindungsprotein spielen eine Schlüsselrolle in der komplexen transkriptionellen Kaskade, die in die Adipogenese involviert ist [2]. Die Adipozytenpräkursoren erhalten auch durch hormonelle und nutritive Faktoren Signale für ihre letztliche Differenzierung. Auch die Zell-Zell-Kommunikation ist in die Adipozytendifferenzierung involviert. Das Gleichgewicht zwischen De-novo-Differenzierung, Wachstum und Apoptose der Adipozyten bestimmt das gesamte Körperfett. Einen wesentlichen Impuls für das Größenwachstum der Fettzellen liefert das Hormon Cortisol. Insulin, IGF-1 (Insulinlike growth factor) und Wirkstoffe, die den intrazellulären cAMP-Spiegel erhöhen, gelten als Effektoren der Adipozytendifferenzierung. 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 [1].

## ADIPOZYTENREGULATION UND WACHSTUM

Das Fettgewebe beinhaltet verschiedene Zelltypen. Nur ein Drittel des Fettgewebes besteht aus Adipozyten. Weitere Bausteine sind u.a. Fibroblasten, Makrophagen, Monozyten und Prädipozyten. Zwei Prozesse sind an der Bildung von Adipozyten beteiligt. Erstens die Bildung von Prädipozyten aus mesenchymalen Stammzellen und zweitens die Umwandlung dieser in Fettzellen [5]. Hormonelle Aktivität und Transkriptionsfaktoren sind für die Adipozytendifferenzierung aus Prädipozyten verantwortlich. Bereits 1987 hatten Hauner und Mitarbeiter nachgewiesen, dass die Gabe von Cortisol oder anderer Corticosteroide in physiologischen Konzentrationen in Gegenwart von Insulin zu Stromazellen des Fettgewebes zu einer 30–70 fachen Zunahme der Zahl sich entwickelnder Fettzellen führte [4]. Hauner züchtete vasculäre Bindegewebszellen des kutanen Fettgewebes. In Gegenwart von 0,2 nM Triiodthyronin und 8,5 mikromol Insulin, differenzierten 25% der Zellen innerhalb von 18 Stunden zu Fettzellen, begleitet von einer Lipidakkumulation sowie einer Zunahme der Expression der Lipoproteinlipase und Glycerol-3-Phosphat-dehydrogenase. Cortisol konnte durch Dexamethason und teilweise durch Aldosteron ersetzt werden. Sexualhormone hatten keinen Effekt [11].

Heute weiß man, dass die Bildung von Fettzellen ein komplexer Prozess ist. Die Zunahme des Fettgewebes kann auf verschiedenartige Weisen erfolgen. Die Differenzierung von Prädipozyten ist ein streng regulierter Mechanismus, der durch die temporale Expression von Transkriptionsfaktoren gesteuert wird. Das Gleichgewicht zwischen Lipogenese und Lipolyse bestimmt die Menge an Lipidtropfen, die innerhalb des Fettgewebes gespeichert werden können. Letztendlich muss eine Zunahme des



**Abb. 1: Die Funktion der 11 HSD1 im Fettgewebe. In differenzierenden Adipozyten fördert Cortisol die weitere Differenzierung. E = Cortison, F = Cortisol. Quelle: Tomlinson et al. [6].**

Fettgewebes das Ergebnis der Bereitstellung von Stammzellen für die Bildung von Prädipozyten sein, die in eine Kaskade von Proliferierung und Differenzierung mündet.

Tomlinson und Stewart untersuchten, welche Rolle Glucocorticoide, bzw. deren Prärezeptoren besitzen. Prärezeptor ist die mit den Glucocorticoid-Rezeptoren vergesellschaftete 11β-OH-Steroiddehydrogenase (11β-HSD), die an der Bildung von Cortisol aus Cortison und umgekehrt steuert [6].

## 11-SS-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE (11SS-HSD)

11-β-HSD gehören zur Gruppe der Short-Chain-Dehydrogenasen. Das Enzym besitzt zwei Isoformen. Typ I ist bidirektional, d.h., es besitzt Dehydrogenase- (Cortisol ins Cortison) und Reduktase-Aktivität (Cortison ins Cortisol). Überwiegend fungiert das Enzym jedoch als Reduktase, um aktive Glukokortikoide zu generieren, z. B. aktives Cortisol aus Cortison [7]. Bisher ist nicht klar, welche Faktoren die Reaktionsrichtung des Enzyms bestimmen. Das Enzym wird in hohen Konzentrationen im Fettgewebe exprimiert, kommt aber auch in Gonaden, Knochen, Auge und Gehirn, besonders im Hippocampus vor.

Die Expression der 11β-HSD1 wird reguliert durch Wachstumsfaktoren, Cytokinen und pharmakologischen Wirkstoffen. Cytokine, wie Interleukin 1β und TNF- sind potente Induktoren der Enzym-Aktivität und Expression. In Prädipozyten der Haut und des Omentums hemmt IGF-1 die Aktivität der 11β-HSD1 und limitiert so die Verfügbarkeit des Cortisols zu den Glucocorticoid-Rezeptoren. Cytokine, unter anderem IL-1β und TNF-α sind starke Induktoren der Enzymaktivität und deren Expression. Auch Glucocorticoide erhöhen die Aktivität. Cortisol als Produkt der Enzymaktivität kann dadurch einen „Fast-Forward-Mechanismus“ bewirken, also eine Art „Autokatalyse“ [6].

Bekanntlich kann Glucocorticoid-Exzess (Cushing-Syndrome) viszerale Fettleibigkeit, Dyslipidämien, Insulin-Resistenz und Bluthochdruck verursachen. Das Cushing-Syndrom ist allerdings

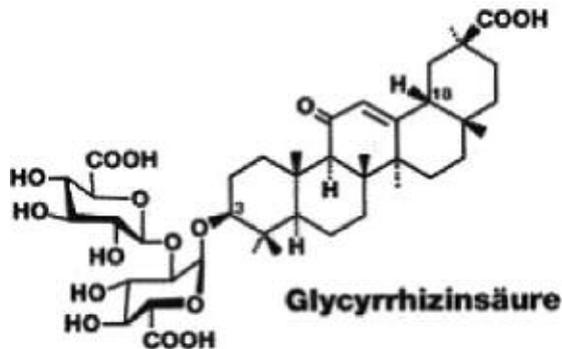
Abb. 2: Lakritz (*Glycyrrhiza glabra*).

Abb. 3: Die Glycyrrhizinsäure.



Abb. 4: Ultraschall-Analyse des Oberschenkel-Fettgewebes: deutlich sichtbar sind zwei verschiedene Schichten, die durch eine Membran abgegrenzt sind: die oberflächliche (SL) und tiefe Fettschicht (DL) (Quelle:1.)

seltener und bei übergewichtigen Patienten ist meist der zirkulierende Glucocorticoid-Spiegel nur leicht erhöht [8]. Auf zellulärer Ebene können Glucocorticoide im menschlichen Fettgewebe aus inaktiven Cortison durch Oxo-reduktase-Aktivität der 11- $\beta$ HSD Typ 1 generiert werden [9]. Transgene Mäuse mit einer Überproduktion der 11 $\beta$ -HSD1 entwickeln eine viscerale Fettleibigkeit, Insulin-Resistenz, Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck [10]. In Präadipozyten sind Glucocorticoide essentiell für die Adipogenese und hemmen die Zellproliferation [11]. Ausgereifte Adipozyten exprimieren späte Differenzierungs-Gene, die in den Lipidmetabolismus und den Lipidtransport involviert sind, wie die Glycerol-3 phosphat-Dehydrogenase und das Fettsäure-Bindungsprotein. Viele dieser Gene werden durch Glucocorticoide gesteuert [12]. Die nicht selektive Hemmung der 11 $\beta$ -HSD1 kann in vitro die Adipozytendifferenzierung hemmen [13].

**Fazit: Ohne Cortisol können sich keine Adipozyten bilden [14]. Eine erhöhte Aktivität der 11HSD während der Adipozytendifferenzierung sichert die Bereitstellung von Cortisol und sichert damit die kontinuierliche Adipozytendifferenzierung [6].**

Bereits 1999 konnten Bujalska und Mitarbeiter nachweisen, dass durch die Hemmung der 11 $\beta$ -HSD1 durch Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel die Aktivierung von Cortisol aus Cortison gehemmt werden kann [15].

#### GLYCYRRHETINSÄURE UND DAS FETTGEWEBE

Unter diesen Aspekten lag die Assoziation nahe, dass durch Gabe von Glycyrrhetinsäure die Adipozytendifferenzierung und die Bildung von Fettgewebe zu hemmen. Da die Nebenwirkungen bei oraler Gabe von Glycyrrhetinsäure aufgrund der Interaktion mit 11 $\beta$ -HSD2 in der Niere und dem daraus resultierenden Pseudohyperaldosteronismus 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 [16]. Eine perkutane Absorption des unveränderten Wirkstoffs in die Rezeptorphase konnte nicht nachgewiesen werden, was aus der Sicht potentieller Nebenwirkungen von Bedeutung ist [1]. Armanini und Mitarbeiter untersuchten die Effekte der topischen Anwendung von Glycyrrhetinsäure auf Hemmung der Adipozytendifferenzierung durch Interaktion von Glycyrrhetinsäure mit „Gap-junctional communication“.

Ein vielzelliger Organismus kann nur überleben, wenn zwischen den einzelnen Zellen ein ständiger Informationsaustausch stattfindet. Neben der neuronal und endokrin vermittelten Kommunikation weit entfernter Zellen gibt es die direkte Zell-Zell-Kommunikation. Diese Kommunikation ist in einem multizellulären Organismus essentiell für die Embryogenese, die Aufrechterhaltung der Gewebshomöostase und für die Koordination der Aktivität und der Proliferation einzelner Zellen. Ein Teil der Zell-Zell-Kommunikation sind „gap junctions“, spezifische

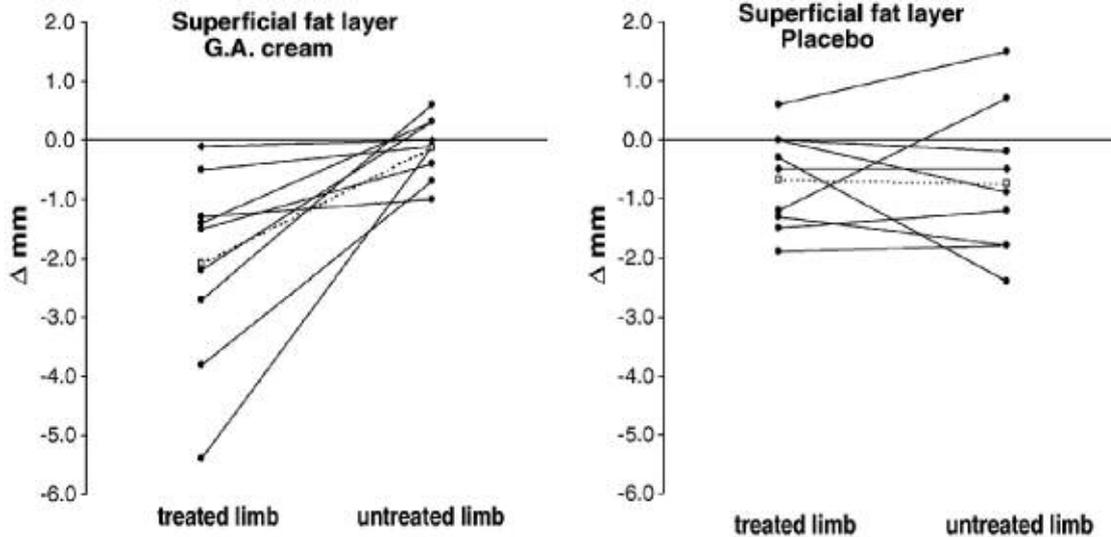


Abb. 5: Die Abnahme der Dicke der oberflächlichen kutanen Fettschicht der Oberschenkel in mm mit Minus Adip® Creme in Vergleich zu Placebo [3].

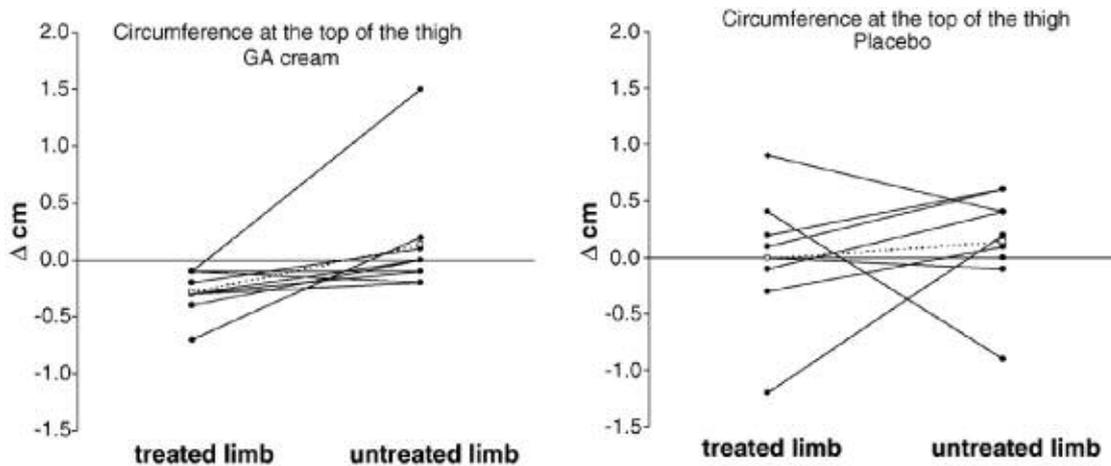


Abb. 6: Abnahme des Umfanges des Oberschenkels in cm mit Minus Adip® Creme im Vergleich zu Placebo [6].

Kanäle in der äußeren Plasmamembran. Die Kanäle werden zwischen benachbarten Zellen ausgebildet, durch die ATP unabhängig durch Diffusion Moleküle wandern können. Moleküle, die ein kleineres Molekulargewicht als 1,2 kDa besitzen, können passieren. Die Halbwertszeit von Gap junctions beträgt nur 1–3 Stunden. Gap junctions spielen eine wichtige Rolle in der Kontrolle normalen Wachstums. Ein Wissenschaftlerteam aus dem Laboratory for Obesity, Yokohama, Japan, untersuchte die Bedeutung von Gap junctions in der Adipogenese und potentielle Hemmeffekte durch 18-alpha-Glycyrrhetinsäure (AGA). 3T3-L1 Preadipozyten wurden differenziert in Gegenwart des GAP-junction Inhibitor AGA. Die Akkumulation cytoplasmatischer Triglyceride wurde gemessen. Das Ergebnis war, dass AGA die Adipozytendifferenzierung dosisabhängig hemmt. Die Lipidakkumulation und die mRNA-Spiegel von C/EBP alpha, Peroxisomen Proliferator aktivierten Rezeptor gamma und des Glucose-Transporter 4 wurden deutlich reduziert in AGA-behandelten Adipozyten. AGA wirkt via Gap junctions dosisabhängig hemmend auf die Adipogenese [17].

**DER WIRKSTOFF:**

Glycyrrhetinsäure ist der Hauptinhaltsstoff der Süßholzwurzel, die den Grundstoff für die Lakritzherstellung liefert. Glycyrrhetinsäure gehört zur Gruppe der Triterpensaponine vom  $\beta$ -Amyrin-Typ. 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.

In jüngster Zeit finden Glycyrrhetin-säurehaltige 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 Cremes mit Süßholzextrakt populär, als traditionelle gut verträgliche kutane Bleichmittel [7]. Ein Zusatz von Glycyrrhizinsäure zu Arzneiformen für die topische Anwendung kann ebenfalls deren Wirksamkeit verbessern, wie z.B zu Idoxuridin, erstens aufgrund der antiviralen Eigenwirkung und

weiterhin aufgrund der verbesserten Hautpermeation von Ido-uridin in Gegenwart von Glycyrrhizinsäure [8].

## DIE STUDIE

Armanini und Mitarbeiter untersuchten 18 gesunde Frauen im Alter zwischen 20–33 Jahren mit normalem Body-Mass-Index (BMI), denen eine Creme auf die Oberschenkel appliziert wurde. 9 Probandinnen erhielten eine Cremegrundlage mit 2,5% Glycyrrhetinsäure\*, 9 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 der Placebogruppe kam (in Italien und Deutschland in Apotheken erhältlich als Minus Adip®. Fa Newfields). 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, 6].

## FAZIT

Cortisol liefert einen wichtigen Stimulus für die Adipozytendifferenzierung als Präadipozyten. Die 11-Hydroxy-Steroiddehydrogenase des cutanen Fettgewebes generiert Cortisol aus Cortison. Studien haben belegt, dass Glycyrrhetinsäure die Enzymaktivität hemmt. Armanini und Mitarbeiter konnten in einer Studie den Nachweis liefern, dass durch die Gabe des Süßholz- bzw. Lakritz-Inhaltsstoffes Glycyrrhetinsäure als Creme (Minus Adip®, Fa. Newfields) kutane Fettdepots abgebaut werden, indem die Cortisolbiosynthese durch Interaktion mit der 11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase lokal gedrosselt wird und die Adipozytenbildung- und Größenreife gehemmt wird, was zu einer Abnahme des Umfangs des Oberschenkels und zu einer Abnahme der Dicke der Fettschicht des Oberschenkels führt.

## Korrespondenzadresse:

Jens Bielenberg  
Apotheker  
Raphael-Apotheke  
25364 Westerhorn  
jens.bielenberg@t-online.de

## Literatur:

1. Armanini D, Nacamulli D, Francini-Pesenti F, Battagin G, Ragazzi E, Fiore C (2005) Glycyrrhetic acid, the active principle of licorice, can reduce the thickness of cutaneous thigh fat through topical application. *Steroids* 8: 538-42.
2. Gregoire F (2001) Adipocyte differentiation: From Fibroblast to endocrine Cell. Minireview Society of Experimental Biology and Medicine Metabolex, Hayward, California.
3. Gaillard RC (2007) Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken. *Kardiologische Medizin* 10: 163-167.
4. Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF (1987) Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 4: 832-5.
5. Löffler G, Hauner H (1987) Adipose tissue development: The role of precursor cells and adipogenic factors. Part II: The regulation of the adipogenic conversion by hormones and serum factors. *Klin Wochenschr* 17: 812-7.
6. Tomlinson JW, Stewart PM (2002) The Functional Consequences of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Expression in Adipose tissue. *Horm Metab Res* 34: 746-751.
7. Jamieson PM, Walker BR, Chapman KE, Andrew R, Rossiter S, Seckl JR (2000) 11- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase type 1 is a predominant 11- $\beta$ -Reduktase in the intact perfused rat liver. *J Endocrinol* 3: 685-693.
8. Fraser R, Ingram MC, Andersen NH, Morrison C, Davies E, Connell JM (1999) Cortisol effects on body mass, blood pressure and cholesterol in the general population. *Hypertension* 33: 1354-68.
9. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM (1997) Does central obesity reflect cushing syndrome in Omentum? *Lancet* 349: 1210-13.
10. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS (2001) A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 294: 2166-70.
11. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, Gaillard D, Ailhaud G, Negrel R & Pfeiffer EF (1989) Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 84: 1663-1670.
12. Rosen ED, Mac Dougald OA (2006) *Nature Reviews. Molecular Cellbiology* 7: 885-996.
13. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM (1999) Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 140: 3188-3196.
14. Hauner H, Wabitsch M, Pfeiffer EF (1989) Differentiation of od adipocyte precursor cells from obese and nonobese adult women and from different adipose tissue sites. *Horm Metabol Res* 19 (Suppl): 35-39.
15. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM (1999) Differentiation of adipose Stromal cells: the roles of Glucocorticoids and 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 7: 3188-3196.
16. Frauen, M (2001) Analytik kosmetisch wirksamer Pflanzenextrakte mit der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie-Dissertation Hamburg.
17. Yanagiya T, Tanabe A, Hotta K (2007) Gap-junctional communication is required for mitotic clonal expansion during adipogenesis. *Obesity* 3: 572-82.