

Cellulite: Pathogenese und Behandlung

Jens Bielenberg

Die exakte Pathogenese der Cellulite ist immer noch nicht genau erforscht. Gesichert ist, dass die Adipozyten des cutanen Fettgewebes eine Schlüsselrolle bei der Entstehung spielen. Das Problem vieler cutan angewandeter Wirkstoffe ist ihre Bioverfügbarkeit aufgrund fehlender Penetration. Im Folgenden wird die auf Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel sowie L-Carnithin basierende Therapiestrategie Minus Adip extra® vorgestellt, die auf Studien von italienischen und deutschen Dermatologen beruht und deren Penetration und Effekte auf die Adipogenese bei äußerer Anwendung nachgewiesen sind.

Cellulite – ein kosmetisches Problem

Vier von fünf Frauen kämpfen mit dem Orangenhautproblem. Verantwortlich für die Entstehung der Cellulite, aufgrund der dellenartigen Optik auch Orangenhaut genannt, ist die besondere Struktur des weiblichen Bindegewebes, das – anders als bei Männern – in lockeren Strängen angeordnet ist. Die Lederhaut geht ohne scharfe Grenze in die Subkutis, ein lockeres, lamellenartig gebautes Bindegewebe über, in das mehr oder weniger reichlich Fettgewebe in Form von Läppchen eingelagert ist. Als Cellulite bezeichnet man das Nebeneinander von Vorwölbungen und Dellen an der Hautoberfläche, insbesondere an Oberschenkeln, Hüfte und Gesäß. Die Cellulite ist eine Beschreibung für einen Hautzustand und keine Erkrankung. Eine wesentliche Rolle für die Entstehung spielt das cutane Fettgewebe. Cellulite ist gekennzeichnet durch große metabolische stabile Adipozyten, die auf die untere Körperhälfte beschränkt sind [1]. Ultraschalluntersuchungen der von Cellulite betroffenen Hautzelle zeigen eine diffuse Vorwölbung von Fettzellen in die Dermis. Frauen zeigen ein diffuses Muster irregulärer und unterbrochener Bindegewebszüge direkt unterhalb der Dermis auf. Bei Männern ist diese Schicht glatt und durchgehend. Bei Frauen besteht die obere Subkutisschicht aus stehenden Fettzellkammern, die durchs Bindegewebe röhrenförmig voneinander getrennt sind. Diese Fetteinheiten wölben sich beim seitlichen Zusammenpressen der Haut polsterartig hoch. Das entstehende Hautrelief ähnelt einer gesteppten Matraze oder der Oberfläche einer Orange (Orangenhaut). Mit zunehmenden Lebensalter vergrößern sich die Fettzellen. Mit der Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel gelang es nicht nur die Zahl der Adipozyten, sondern auch deren Größe zu verringern [2].

Das größte Problem von Cremes ist es, die wirksamen Bestandteile an den Wirkort zu bringen. Methyl-

xanthine, so die Hypothese, wirken, indem sie die Lipolyse stimulieren und durch Hemmung der Phosphodiesterase die cyclische Adenosinmonophosphat-Konzentrationen erhöhen. Retinoide wirken, indem sie die Hautdicke vergrößern, die Angiogenese fördern und die Bildung neuen Bindegewebes fördern. Allerdings sind sie nur wenig effektiv bei Cellulite [3–6]. Für Glycyrrhetinsäure und L-Carnithin konnte in Penetrationuntersuchungen nachgewiesen werden, dass sie bei cutaner Gabe den Zielort erreichen, um dort die Cortisolbiosynthese zu hemmen und damit einen wichtigen Stimulus für die Adipogenese [12, 15].

Das kutane Fettgewebe – ein endokrines Organ

Zwischen 40 und 120 Milliarden Fettzellen hat ein Erwachsener, je nach Leibesfülle. Das Fettgewebe der Haut ist an der Entstehung der Cellulite mitbeteiligt. Es 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 (Adipozyten-Differenzierung) in der Haut liefert. Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel (Lakritz) kann kutanes Fettgewebe abbauen, indem es in den Stoffwechsel des Hormons Cortisol eingreift. Da das Fettgewebe der Haut die Körperoberfläche modelliert, konnte in Form einer Creme ein neues Therapieprinzip bei Cellulite entwickelt werden, das das Fettgewebe abbaut und das Hautrelief verbessert.

Die Neubildung von Fettzellen (Adipogenese) ist ein biologisch hochkontrollierter Prozess und wird seit mehr als 25 Jahren intensiv erforscht [10]. Die Fettvorläuferzellen erhalten unter anderem durch hormonelle und ernährungsbedingte Faktoren Signale für den Übergang in Fettzellen (Adipozyten-Differenzierung). Auch die Zell-Zell-Kommunikation ist in die Neubildung von Fettzellen involviert. Das Gleichgewicht zwischen Neubildung, Wachstum und Auflösung (Apoptose) der Fettzellen bestimmt das gesamte Körperfett.

Die zwischen Kutis und Körperfaszie gelegene Subkutis besteht weitgehend aus einer bis zu mehrere Zentimeter dicken Schicht von Fettgewebe und modelliert damit die Körperoberfläche. Die Dicke der Subkutis ist unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren abhängig. Ihr Gesamtgewicht beträgt normalerweise 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 Subkutis vorhanden, wo es ein Fettpolster bildet. Die Verteilung der Fettpolster ist bei Mann und 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

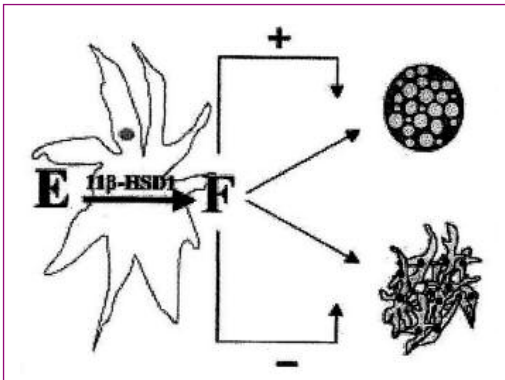


Abb. 1 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen, kurz 11 β -HSD, sind eine Familie von Enzymen, welche die Umwandlung von Cortisol zu Cortison und umgekehrt katalysieren. Sie gehören zu den Oxidoreduktasen. Tomlinsson und Stewart untersuchten, welche Auswirkungen 11 β -HSD auf die Adipozytendifferenzierung hat [10].

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 Praeadipozyten. Zwei Prozesse sind an der Bildung von Adipozyten beteiligt. Erstens die Bildung von Präadipozyten aus mesenchymalen Stammzellen und zweitens die Umwandlung dieser in Fettzellen [8]. Hormonelle Aktivität und Transkriptionsfaktoren sind für die Adipozytendifferenzierung aus Präadipozyten 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- bis 70-fachen Zunahme der Zahl sich entwickelnder Fettzellen führte [9].

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

des Fettgewebes gespeichert werden können. Letztendlich muss eine Zunahme des Fettgewebes das Ergebnis der Bereitstellung von Stammzellen für die Bildung von Präadipozyten sein, die in eine Kaskade von Proliferierung und Differenzierung mündet.

Fazit: Ohne Cortisol können sich keine Adipozyten bilden. Eine erhöhte Aktivität der 11 β -HSD während der Adipozytendifferenzierung sichert die Bereitstellung von Cortisol und damit die kontinuierliche Adipozytendifferenzierung.

Hemmung der Adipogenese durch Glycyrrhetinsäure

Unter diesen Aspekten lag die Assoziation nahe, dass durch Gabe von Glycyrrhetinsäure durch die Hemmung der 11 β -HSD die Adipozytendifferenzierung und die Bildung von Fettgewebe gehemmt werden kann. Da die Nebenwirkungen bei oraler Gabe von Glycyrrhetinsäure aufgrund der Interaktion mit 11 β -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 kutane Fettgewebe einzubringen [1]. Anhand von Penetrationsstudien war der Nachweis bereits gelungen, dass Glycyrrhetinsäure nach topischer Applikation in die Haut penetriert und in lebenden Hautschichten nachweisbar ist [12]. Eine perkutane Absorption des unveränderten Wirkstoffs in die Rezeptorphase konnte nicht nachgewiesen werden, was aus der Sicht potentieller Nebenwirkungen von Bedeutung ist [7].

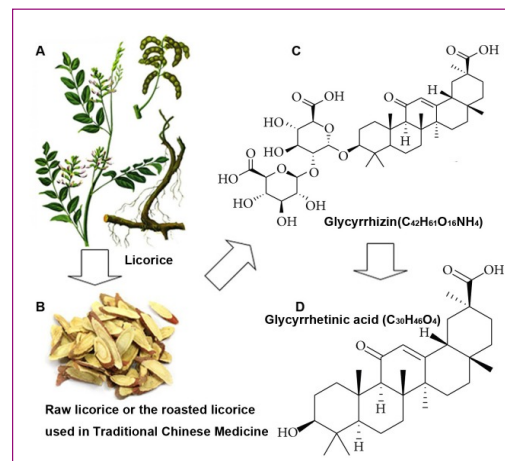


Abb. 2 Glycyrrhizin ist ein Gemisch von Kalium- und Calciumsalzen der Glycyrrhizinsäure. Glycyrrhizin besitzt etwa die 50-fache Süßkraft wie Rohrzucker. Es damit das süßschmeckende Prinzip und damit wertbestimmender Bestandteil von Lakritze. Glycyrrhetinsäure ist das Aglykon der Glycyrrhizinsäure.

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 0,25% Glycyrrhetinsäure, 9 Probandinnen erhielten lediglich die Cremegrundlage appliziert. Nach einem Monat wurde die Dicke des subkutanen Fettgewebes der behandelten Oberschenkel mithilfe von Ultraschall gemessen. Das Ergebnis war, dass es zu einer deutlichen Reduktion des kutanen Fettgewebes bei der Wirkstoffgruppe gegenüber der Placebogruppe kam. Weitere untersuchte Parameter waren BMI, Blutdruck, Plasma-Renin-Aktivität, Aldosteron, Serum-Kalium. Die Ultraschallanalyse erfolgte mit Esaote AU 3, 7,5 oder 10 MHz [2].

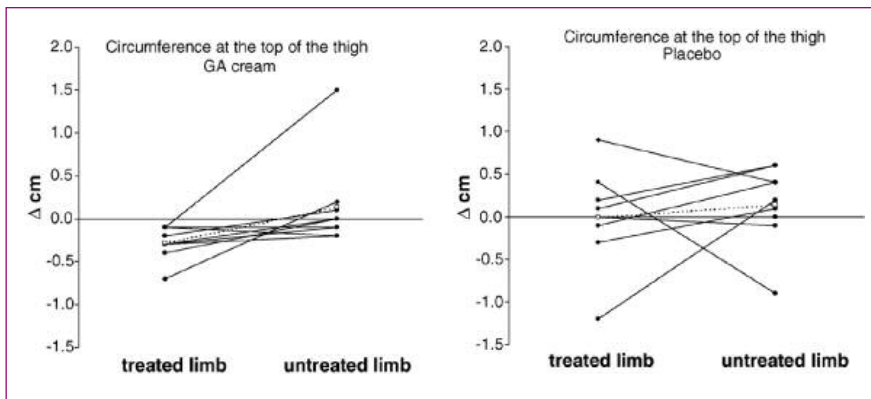


Abb. 3 Die Abnahme der Dicke der oberflächlichen kutanen Fettschicht der Oberschenkel in mm mit Minus Adip® Creme in Vergleich zu Placebo [2].

Förderung der Lipolyse durch Glycyrrhetinsäure

In einer Studie aus Korea kann 18 β -Glycyrrhetinsäure (18 β -GA) aus der Süßholzwurzel nicht nur die Adipogenese hemmen, sondern auch Fettgewebe abbauen. Es konnte nachgewiesen werden, dass 18 β -GA in 3T3-L1 Präadipozyten die Adipogenese hemmt und in ausgereiften Fettzellen die Lipolyse fördert. Dabei wurde eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren und Enzymen untersucht. 18 β -GA konnte dosisabhängig einige Transkriptionsfaktoren, wie den Peroxisom Proliferations aktivierten Rezeptor Gamma (PPAR) sowie das CCAAT Enhancer-Bindungseiweiß α und Adiponectin, d.h. wichtige Marker für die Adipogenese, herunterregulieren. In differenzierten Adipozyten konnte 18 β -GA die Freisetzung von Glycerin sowie die m-RNA der für Phosphorylierung der Hormon sensitiven Lipase am Serin 563 hochregulieren, ein Indiz für die Stimulierung des Fettabbaus [13]. Damit konnte nicht nur der Einfluss von 1 β -GA auf die Fettneubildung nachgewiesen werden, sondern erstmals auch die Auflösung von Fettzellen belegt werden. Das rechtfertigt nicht nur den Einsatz von Glycyrrhetinsäure im kosmetischen

Bereich (Minus Adip) extern gegen Cellulite, sondern schafft interessante Perspektiven für die Medizin z.B. für die Behandlung des Lipödems.

L-Carnithin

L-Carnitin ist eine Aminosäureverbindung. Es unterstützt das Bodyshaping (Körpermodellieren), indem es Fettsäuren zur Energiegewinnung in die Muskelzellen transportiert. In der Sportmedizin genießt L-Carnithin seit langem eine herausragende Bedeutung. Es fördert eine effizientere Energieerzeugung aus den körpereigenen Fettdepots – das bedeutet weniger Erschöpfung und mehr Effizienz beim Figur-Training. Auch die Regeneration nach sportlicher Belastung verbessert sich durch Ergänzung von L-Carnithin. Der Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien – die Kraftwerke der Zellen – ist als die zentrale Wirkung von L-Carnitin zu bezeichnen. Es wird daher bevorzugt zur Unterstützung des Figur-Trainings und der Generierung von Energie beim Sport eingesetzt. Die Effektivität von L-Carnitin ist in klinischen Versuchen nachgewiesen worden. So haben japanische Probanden in einer aktuellen Studie innerhalb von 4 Wochen gegenüber einer Placebo-Kontrollgruppe signifikant Erfolge beim Bodyshaping verzeichnet. Im Schnitt haben sie 1,3 cm Bauchumfang verloren. Hierzu wurden täglich lediglich geringe L-Carnitin-Dosen verabreicht [14]. L-Carnithin greift im intermediären Stoffwechsel an verschiedenen Angriffspunkten an:

- bei der β -Oxidation von mittel- und langkettigen Fettsäuren in den Mitochondrien
- beim Austausch von Acetylgruppen, mit CoA in den Mitochondrien
- bei der Produktion von Ketonkörpern
- bei der Oxidation von Fettsäuren in den Peroxisomen

L-Carnithin ist ein essentieller Bestandteil des Fettsäureabbaus in den Mitochondrien.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnten 2019 Forscher der Kalifornia State University in San Bernadino nachweisen, dass eine Mischung von L-Carnithin, Yohimbin, Aminophyllin, Coffein und Centella asiatica in einer Creme, die zweimal täglich aufgetragen wurde, in Verbindung mit einem leichten Sportprogramm und reduzierter Kalorienaufnahme

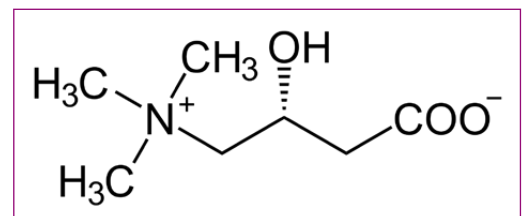


Abb. 4 L-Carnithin

bei Frauen den Oberschenkelumfang und die Hautdicke im Bereich des Oberschenkels innerhalb von 28 Tagen reduzieren konnte [16].

L-Carnithin und Fettabbau

Der Großteil der Fettsäuren wird durch β -Oxidation abgebaut, die in der mitochondrialen Matrix stattfindet. Daher müssen die Fettsäuren zunächst aus dem Zytosol in die Matrix importiert werden. Dies geschieht mithilfe von L-Carnithin. In der β -Oxidation wird eine gesättigte Fettsäure mit einer geraden Anzahl an C-Atomen in einer sich wiederholenden Sequenz aus vier enzymkatalysierten Reaktionen – einer Oxidation (Dehydrierung), einer Hydratisierung, einer weiteren Oxidation (Dehydrierung) und einer Thiolyse – vollständig zu Acetyl-CoA abgebaut, wobei die Reduktionsäquivalente FADH₂ und NADH entstehen. Dabei werden in jedem Zyklus ein Acetyl-CoA (C2-Einheit), ein FADH₂- und ein NADH-Molekül gebildet.

2018 konnten Hamburger Wissenschaftler nachweisen, dass L-Carnithin in einer Konzentration von 0,5% oder 1% in speziellen Hautzelllinien (SZ95) konzentrationsabhängig die β -Oxidation im Vergleich zu Kontrollzellen aktivieren kann. Durch L-Carnithin konnten dadurch die intrazellulären Lipidkonzentrationen gesenkt werden. In Penetrationsexperimenten mit Schweinehaut konnte nachgewiesen werden, dass L-Carnithin die Dermis erreicht [15].

Fazit

Glycyrrhetinsäure aus der Süßholzwurzel beeinflusst in vielfältiger Weise den Stoffwechsel von Fettzellen. Sie wirkt sowohl über die Hemmung die Adipogenese in heranreifenden, als auch durch Förderung der Lipolyse in ausgereiften Fettzellen fettabbauend im cutanen Fettgewebe nach äußerlicher Anwendung. Zusammen mit L-Carnithin (in Minus Adip extra®), das die β -Oxidation stimuliert und die intrazellulären Lipidkonzentrationen senkt, ergeben sich hier zwei verschiedene synergistisch wirkende Therapieansätze zum Abbau des kutanen Fettgewebes, zur Verbesserung des Erscheinungsbildes der Hautoberfläche und damit als pflegendes Kosmetikum bei Cellulite.

Jens Bielenberg
Bahnhofstraße 53
25364 Westerhorn | Deutschland

Literatur

- [1] Quatresooz P, et al. Cellulite histopathology and related mechanobiology. *Int J of Cosmetic Science* 2006, 28(3)
- [2] Armanini D, et al. 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] Bertin C, Zunino H, Pittet JC, et al. A double blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and ruscogenine by a combination of several non-invasive methods. *J Cosmet Sci* 2001, 52(4):199–210
- [4] Green JB, et al. Therapeutic approaches to cellulite. *Sermin Curan Med surg.* 2015, 34(3):140–3
- [5] Lupi O, et al. Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosm Derm* 2007 6(2)
- [6] Pierard- Franchimont C, et al. A randomized ,placebo – controlled trial of topical retinol in the treatment of cellulite. *Am J Clin Dermatol* 2000, 1(6): 36–74
- [7] Gaillard RC, Adipozyten: endokrine Hochleistungsfabriken, *Kardiovaskuläre Medizin* 2007, 10:163–167
- [8] Löffler G, Hauner H., Adipose tissue development: The role of precursor cells and adipogenetic factors. PartII: The regulation of the adipogenic conversion by hormones and serum factors. *Klin Wochenschr.* 1987, 65(17):812–7
- [9] Hauner H, Schmid P, Pfeiffer EF, Glucocorticoids and insulin promote the differentiation of human adipocyte precursor cells into fat cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, 64(4): 832–5
- [10] Hauner H, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *Journal of Clinical Investigation* 1989, 84:1663–1670
- [11] Tomlinsson JW, Stewart PM., The Functional Consequences of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Expression in Adipose tissue, *Horm Metab Res* 2002, 34:746–751
- [12] Frauen, M. Analytik kosmetisch wirksamer Pflanzenextrakte mit der Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie. *Dissertation Hamburg* 2001
- [13] Moon MH, et al. 18 β -Glycyrrhetic acid inhibits adipogenic differentiation and stimulates lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 March 21 (Epub ahead in print)
- [14] Odo/Tanabe/Yamauchi: A Pilot Clinical Trial on L-Carnitine Supplementation in Combination with Motivation Training: Effects on Weight Management in Healthy Volunteers. *Food and Nutrition* 2013, S. 222–231
- [15] Peirano RI, Hamann T, Düsing HJ et al.: Topically applied L-Carnithin effectively reduces sebum secretion in human skin. *J Cosmet Dermatol* 2012, 11(1):30–6
- [16] Escalante G, Bryan P, Rodriguez J.: Effects of a topical lotion containing aminophylline, caffeine, yohimbe, l-carnitine, and gotu cola on thigh circumference, skinfoldthickness, and fat mass in sedentary females. *Cosmet Dermatol*, 2019 Aug, 18(4):1037–1043