

sofw journal

Home & Personal Care Ingredients & Formulations

09

2016

deutsch

**Eine neue Art des Fettverbrennens
gegen Cellulite und Fettpolster**

F. Wandrey, R. Sacher, D. Schmid, F. Suter, F. Züllli

Eine neue Art des Fettverbrennens gegen Cellulite und Fettpolster

F. Wandrey, R. Sacher, D. Schmid, F. Suter, F. Züllig*

Abstract

Die neue Erkenntnis, dass Fettzellen dazu gebracht werden können, Fett zu verbrennen anstatt Fett zu speichern, ließ in den letzten Jahren eine neue, verheißungsvolle Methode zum Abnehmen aufkommen. Diese neu entdeckten fettverbrennenden Fettzellen heißen braune Fettzellen und der Mechanismus, normales Fett in braune Fettzellen umzuwandeln, heißt „Browning“. Wir haben herausgefunden, dass ein alkoholischer Extrakt von Senfsprossen die Umwandlung von fettspeichernden Zellen zu fettverbrennenden Zellen stimuliert. Damit zusätzlich zum Abnehmen durch Fettverbrennung Cellulite reduziert werden kann, wurde der Senfsprossenextrakt mit natürlichem Capsaicin gemischt, um die Mikrozirkulation der Haut zu stimulieren. Diese öllösliche Mischung aktiviert zwei wichtige Mechanismen in der Haut, um sichtbar Cellulite und Körperumfang zu reduzieren.

Einleitung

Fettzellen-Browning – Ein neuer Mechanismus um Fett zu verbrennen

Das weltweite Übergewichts- und Fettleibigkeitsproblem nimmt stetig zu [1], weshalb die Suche nach neuen Angriffspunkten im Kampf gegen das Fettgewebe immer wichtiger wird. Ein hochinteressanter Prozess, der das Abnehmen begünstigen könnte, ist das „Browning“ von Fettzellen. Dieser vor nicht allzu langer Zeit entdeckte Mechanismus stimuliert Fettzellen, auch Adipozyten genannt, das gespeicherte Fett durch Wärmeproduktion zu verbrennen. Bis vor Kurzem wurde angenommen, dass nur Neugeborene die Fähigkeit haben zum Kälteschutz Fett zu verbrennen, da sie nicht zittern kön-

nen, und diese Fähigkeit im Laufe des Heranwachstums verlorenght. Interessanterweise wurde vor einigen Jahren braunes Fettgewebe in erwachsenen Menschen entdeckt [2-6], welches sich vom normalen fettspeichernden, weißen Fettgewebe in Bezug auf Funktion, Fett- und Mitochondriengehalt stark unterscheidet (Abb. 1). Mitochondrien sind Zellorganellen, die vor allem im braunen Fettgewebe zahlreich vorhanden sind. Sie sind auch als Kraftwerk der Zelle bekannt, weil sie das energiereiche Molekül ATP regenerieren und so wesentlich zum Energiestoffwechsel der Zelle beitragen. Dazu produziert die Atmungskette in der inneren mitochondrialen Membran einen Protonengradienten (H^+), welcher für die ATP Produktion notwendig ist (Abb. 2). Wenn die ATP-Vorräte aufgefüllt sind, pausiert die Atmungskette. In braunen Fettzellen wird jedoch die Atmungskette von der ATP Produktion

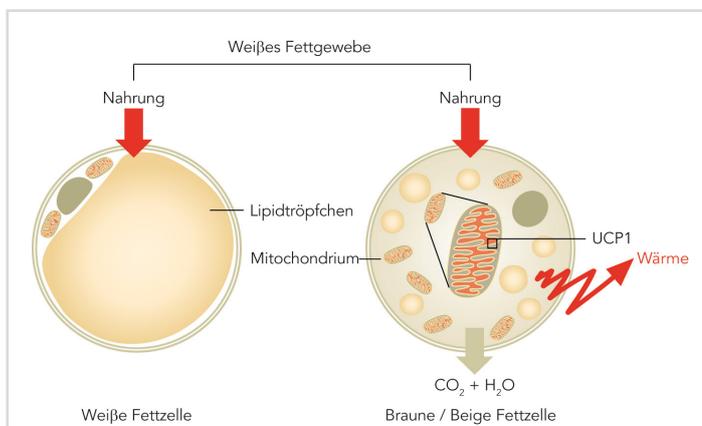


Abb. 1 Schema des unterschiedlichen Aufbaus von weißen und braunen/beigen Fettzellen. Weiße Fettzellen enthalten ein großes Lipidtröpfchen und wenige Mitochondrien während braune/beige Fettzellen einige kleine Lipidtröpfchen enthalten und eine höhere Mitochondriendichte aufweisen. UCP1 ist ein wichtiger Faktor, der den Übergang von Fettspeicherung zur Fettverbrennung herbeiführt

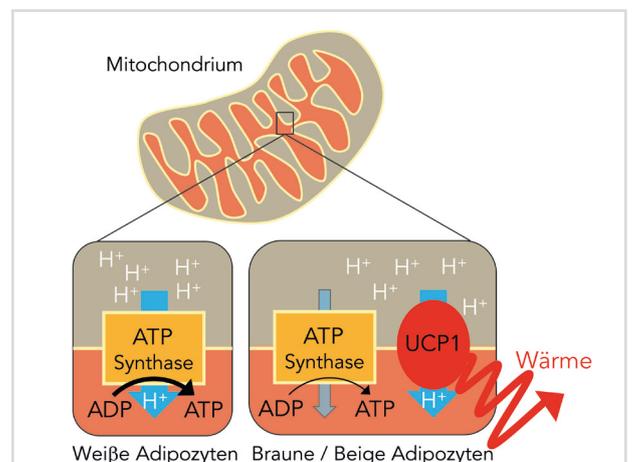


Abb. 2 Schema der Unterschiede in mitochondrialer Aktivität in weißen und braunen/beigen Fettzellen. In letzteren wird der Protonengradient durch das Protein UCP1 von der ATP-Produktion abgekoppelt, was zur Wärmeproduktion führt

abgekoppelt. Der Verursacher ist das Protein UCP1 (uncoupling protein 1; Abkopplungsprotein), das einen Kanal durch die mitochondriale Membran bildet, durch welchen Protonen entweichen können. Infolgedessen kann der ATP-Bedarf nicht vollständig gedeckt werden, die Atmungskette bleibt fortwährend aktiv, was zur Produktion von Wärme führt [7] (**Abb. 2**). Der Verbrauch an Glukose und Fettsäuren, um diesen Prozess am Laufen zu halten [8, 9] führt zu einer Erhöhung der basalen Stoffwechselrate und kann so zu Gewichtsverlust führen [10]. Deshalb ist die Stimulation der UCP1 Produktion, welche zur Umwandlung von weißen Fettzellen in beige Fettzellen (mit Eigenschaften brauner Fettzellen), kurz zum „Browning“ führt, ein vielversprechender Ansatz um Fettpolster zu reduzieren. Zwei gut erforschte Browning-Auslöser sind Kälte [11] und Aktivierung des Beta3-Adrenozeptors in Fettzellen [12]. Interessanterweise wurde entdeckt, dass der Beta3-Adrenozeptor in Mäusen durch einen alkoholischen Extrakt aus *Brassica campestris* Wurzeln aktiviert werden konnte [13]. Diese Aktivierung schützt die Mäuse vor Fettleibigkeit, selbst bei einer fettreichen Ernährung. *Brassica campestris* gehört zur Familie der Kreuzblütler (*Brassicaceae*), zu der auch Senfgewächse zählen, welche somit interessante Kandidaten zur Stimulation vom Browning darstellen.

Warum entsteht Cellulite und wie kann sie reduziert werden?

Cellulite, die ca. 90 % aller erwachsenen Frauen betrifft, ist eine Hauterscheinung bei der die Hautoberfläche, vor allem an Oberschenkeln und Gesäß, eine unebene Oberfläche aufweist [14]. Die Ursache für die Dellen in der Haut ist subkutanen Fettgewebe, welches in die Dermis hervordringt. Eine verringerte Durchblutung dieser Hautregionen führt außerdem zu einer verminderten Freisetzung von Lipiden aus dem Fettgewebe. Cellulitebildung beginnt mit der Schwächung des Netzes aus Blutkapillaren in der Dermis und der subkutanen Fettschicht. Dies führt zu einer Ansammlung von Flüssigkeit und einer suboptimalen Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff. Die Folge ist eine Störung des Stoffwechsels der Fibroblasten in der Dermis, was zur Ausdünnung der Dermis führt. Das wiederum erleichtert das Eindringen von Fettgewebe in die Dermis, was sich an der Hautoberfläche als Dellen widerspiegelt. Ein kosmetischer Wirkstoff, der die Durchblutung der Haut anregt und das Browning von Fettzellen stimuliert wäre perfekt für die Behandlung von Cellulite.

Senf und Chili – Zwei scharfe Zutaten die den Körper formen

Hier zeigen wir den Einfluss von einem neuen kosmetischen Wirkstoff, eine ölbasierte Mischung aus *Brassica alba* (Senf) Sprossenextrakt und Capsaicin, das scharfgebende Molekül aus Chilischoten, (INCI: *Brassica alba* Sprout Extract, Capsaicin, Caprylic/Capric Triglyceride; von hier an Shaping-Wirkstoff) auf Hautdurchblutung und Browning. Beide Inhaltsstoffe sind bekannt dafür, dass sie als Vasodilatoren die Durchblutung anregen. Capsaicin induziert die Ausschüttung vom Calcitonin Gene-Related Peptide, welches ein potenter Vasodilatator

ist. Der Senfsprossenextrakt enthält das Senfölglycosid Sin-albin, welches nach topischem Auftragen ein Wärmegefühl hinterlässt. Zusätzlich gehören Senfsprossen zur Familie der Kreuzblütler und können so potentiell den Beta3-Adrenozeptor aktivieren, was zum Browning der Fettzellen führt. Neben der Durchblutungsförderung und dem Browning haben wir den Einfluss des Shaping-Wirkstoffes auf Körperumfang und Cellulitegrad untersucht.

Material und Methoden

Stimulation von Fettzellen-Browning

Humane Präadipozyten (Vorläufer von Fettzellen) gewonnen aus einer Unterleibsoperation wurden 7 Tage in Differenzierungsmedium kultiviert (DMEM mit den Zusätzen 2 mM L-glutamine, 50 U/ml Penicillin, 50 µg/ml Streptomycin, 10 % FCS, 20 µg/ml Insulin, 0.4 mM Indomethacin, 2 µM Dexamethasone, 1 mM IBMX) entweder ohne Zusatz (Kontrolle) oder unter Zusatz von 0.33 % *Brassica alba* Sprossenextrakt. Die Differenzierung der Adipozyten wurde durch die Messung der Expression von Differenzierungsmarkern mittels RT-qPCR (LightCycler System, Roche, Schweiz) sichergestellt. Das Browning der Adipozyten wurde untersucht, indem die Expression von Markern für braunes Fettgewebe, UCP1 und ZIC 1, durch RT-qPCR bestimmt wurde.

Messung der subkutanen Mikrozirkulation

Eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie wurde an 21 Frauen (Altersmittelwert 37,7 Jahre) durchgeführt. Eine kleine Menge (max. 1 ml) Emulsion die 2 % Shaping-Wirkstoff enthält und die entsprechende Placebocreme wurden auf je einen Oberschenkel der Probandinnen mit einem Wattestäbchen von der Labortechnikerin appliziert. Die subkutane Durchblutung wurde sofort nach dem einmaligen Auftragen mit einem Laser Doppler DRT4 Instrument (Moor Instruments, UK) in 15-Minuten-Schritten während insgesamt 75 Minuten gemessen.

Klinische Studie zur Messung des Körperumfangs und der Dermis-Hypodermis Junction Distance

Eine doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie wurde an 18 Frauen (Altersmittelwert 42,3 Jahre) mit Cellulite an den Oberschenkeln (Curri's grade 2 und 3) durchgeführt. Die Probandinnen applizierten eine Emulsion die 2 % Shaping-Wirkstoff enthält auf den Bauch, auf je einen ihrer Oberschenkel und Arme und die entsprechende Placebocreme auf den anderen Oberschenkel und Arm zweimal täglich während 8 Wochen. Die Dermis-Hypodermis Junction Distance wurde in dreifacher Ausführung mit Sonographie (DermaScan C, Cortex Technology, Dänemark) gemessen und der Mittelwert zweier ähnlicher Repliken wurde bestimmt. Körperumfangsmessungen an Arm und Oberschenkel wurden in dreifacher Ausführung an drei Stellen durchgeführt, Messungen an Tail-

le und Bauch wurden ebenso in dreifacher Ausführung durchgeführt (Abb. 3). Zusätzlich wurden die Probandinnen mit einer Canon EOS 450D Kamera fotografiert um sichtbare Veränderungen zu dokumentieren.

Resultate und Diskussion

Brassica alba Sprossenextrakt stimuliert die Expression von Markern für braunes Fettgewebe

Um zu untersuchen, ob Inhaltsstoffe von *Brassica alba* in der Lage sind, Browning von Fettzellen zu induzieren, wurden Präadipozyten, Vorläuferzellen von Fettgewebe, in einem Medium kultiviert, welches die Differenzierung zu Adipozyten hervorruft. Die Zellen wurden mit einem Ethanolextrakt von *Brassica alba* behandelt, unbehandelte Zellen dienten als Kontrolle. Nach der Differenzierung in Adipozyten wurden die Expressionslevel von UCP1 [7] und einem weiteren klassischen Marker für braunes Fettgewebe, ZIC1 [15], in behandelten und unbehandelten Fettzellen bestimmt. Mit 0.33% *Brassica alba* Sprossenextrakt behandelte Fettzellen exprimierten 125% mehr UCP1 und 86% mehr ZIC1 als Kontrollzellen (Abb. 4). Dies deutet darauf hin, dass die Behandlung mit dem Sprossenextrakt Fettzellen-Browning induziert.

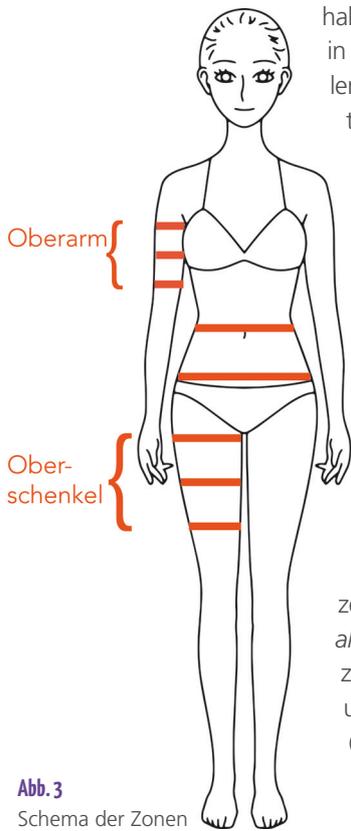


Abb. 3 Schema der Zonen für die Körperumfangsmessungen

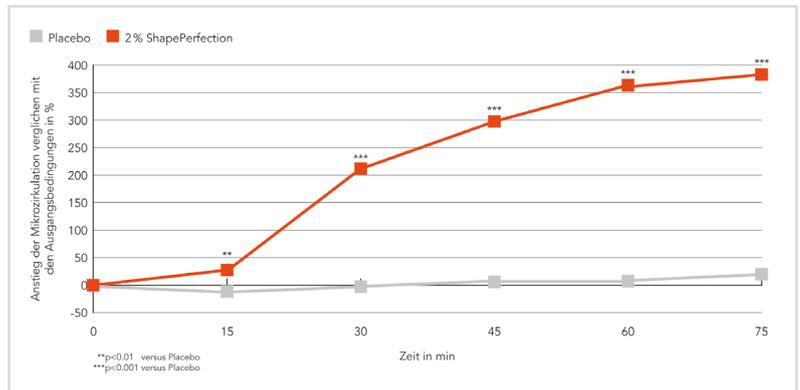


Abb. 5 Zunahme der subkutanen Mikrozirkulation nach einer einmaligen Applikation auf dem Oberschenkel

Shaping-Wirkstoff führt sofort zu verbesserter Durchblutung der Haut

Eine einmalige Applikation einer Creme mit 2% Shaping-Wirkstoff auf dem Oberschenkel der Probandinnen hatte einen sofortigen Effekt auf die Mikrozirkulation in der Haut (Abb. 5) während die Placebocreme keinen signifikanten Effekt auf die Durchblutung hatte. Obwohl die Durchblutung vom Shaping-Wirkstoff angeregt wurde, wurden bei keiner Probandin Rötungen oder Irritationen der Haut beobachtet.

Abnehm- und Anti-Celluliteeffekte nach Behandlung mit dem Shaping-Wirkstoff

Da der *Brassica alba* Sprossenextrakt das Browning von Fettzellen *in vitro* anregt und eine Formulierung mit 2% Shaping-Wirkstoff zu einer höheren Hautdurchblutung führt, würde man erwarten, dass eine verlängerte topische Behandlung zu einer Reduktion der Cellulite sowie einer Abnahme des Körperumfangs führt. Um diese Hypothese zu testen, wurde eine placebokontrollierte klinische Studie durchgeführt und die Dermis-Hypodermis Junction Distance (DHJD) wurde als Anzeiger für den Cellulitegrad gemessen. Wenn die Grenzfläche zwischen der Dermis und der Hypodermis unregelmäßig ist, wie es im Fall von Cellulite durch das Hervordringen des Fettgewebes der Fall ist, ist die Länge der DHJD größer, als es bei einer straffen Haut der Fall wäre. Eine Abnahme der DHJD entspricht so einer Reduktion der Cellulite. Nach 8 Wochen Behandlung mit einer Creme, die 2% Shaping-Wirkstoff enthält, war die DHJD um mehr als 18% reduziert (Abb. 6).

Nach 8 Wochen Behandlung mit einer Creme, die 2% Shaping-Wirkstoff enthält, war die DHJD um mehr als 18% reduziert (Abb. 6).

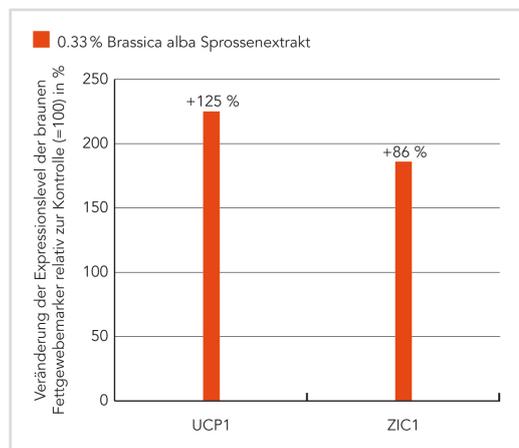


Abb. 4 Änderung der Genexpression von UCP1 und ZIC1 in Fettzellen behandelt mit 0.33% *Brassica alba* Sprossenextrakt verglichen mit Kontrollzellen

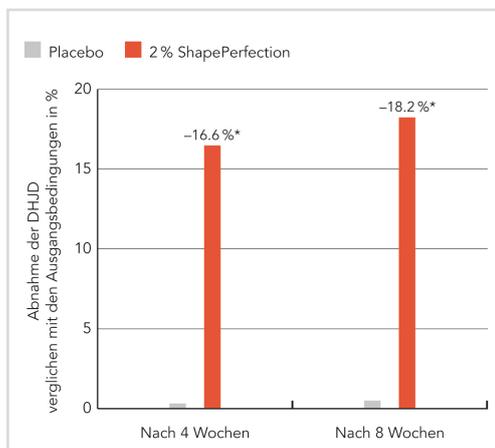


Abb. 6 Abnahme der Dermis-Hypodermis Junction Distance (DHJD) nach Behandlung mit 2% Shaping-Wirkstoff oder der entsprechenden Placebocreme

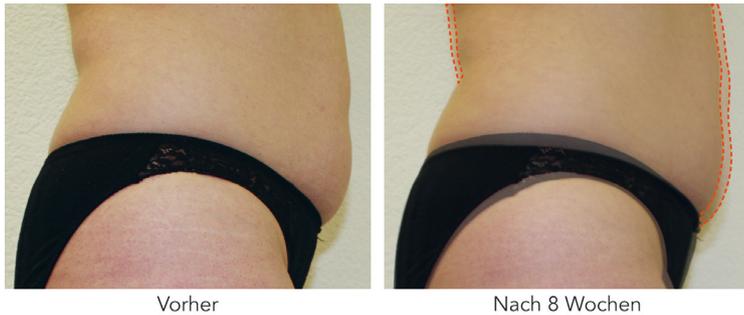


Abb. 7 Fotografien vor (linke Seite) und nach 8 Wochen Behandlung mit 2 % Shaping-Wirkstoff (rechte Seite, Bildüberblendung mit dem vorher Bild, Unterschiede sind in rot markiert)

Zusätzlich wurden der Umfang der Oberschenkel, Bauch, Taille und Oberarme vor und nach der Behandlung gemessen. Eine signifikante Reduktion aller gemessenen Umfangs-Mittelwerte wurde beobachtet: -3,4 cm Taillenumfang, -4.1 cm Bauchumfang, -0,9 cm Oberarmumfang und -2,2 cm Oberschenkelumfang. Diese Abnahme war auch in den Vorher/Nachher Bildern sichtbar (**Abb. 7**).

Zusammenfassung

Die Studienresultate zeigen auf, dass ShapePerfection ein neuer kosmetischer Wirkstoff ist, der intrazelluläre Prozesse sowie die subkutane Gefäßfunktion beeinflusst, was zusammen zu einer sichtbaren Körperumfangs- und Celluliteabnahme führt.

Literatur

- [1] World Health Organization, Fact sheet N°311, Obesity and overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (2015)
- [2] Cypess A.M., Lehman S., Williams G., et al., Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*, 360(15):1509-17 (2009)
- [3] Saito M., Okamatsu-Ogura Y., Matsushita M., et al., High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58(7): 1526-31 (2009)
- [4] van Marken Lichtenbelt W.D., Vanhommerig J.W., et al., Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 360(15): 1500-8 (2009)
- [5] Virtanen K.A., Lidell M.E., Orava J., et al., Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med*, 360(15): 1518-25 (2009)
- [6] Zingaretti M.C., Crosta F., Vitali A., et al., The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *FASEB J*, 23(9): 3113-20 (2009)
- [7] Cannon, B. & Nedergaard J., Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.* 84(1): 277–359 (2004)
- [8] Labbé S.M., Caron A., Bakan I., et al., In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis. *FASEB J*, 29(5): 2046-58 (2015)
- [9] Bartelt A., Bruns O.T., Reimer R., et al., Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nat Med.*, 17(2): 200-5 (2011)
- [10] Rothwell N.J., Stock M.J., Surgical removal of brown fat results in rapid and complete compensation by other depots. *Am J Physiol* 257(2 Pt 2): 253-8 (1989)
- [11] Loncar D., Convertible adipose tissue in mice. *Cell Tissue Res.* 266(1): 149-61 (1991)
- [12] Himms-Hagen J., Cui J., Danforth E. Jr., et al., Effect of CL-316,243, a thermogenic beta 3-agonist, on energy balance and brown and white adipose tissues in rats. *Am J Physiol.* 266(4 Pt 2): 1371-82 (1994)
- [13] An S., Han J.I., Kim M.J., et al., Ethanolic extracts of *Brassica campestris* spp. rapa roots prevent high-fat diet-induced obesity via beta(3)-adrenergic regulation of white adipocyte lipolytic activity. *J Med Food.* 13(2): 406-14 (2010)
- [14] Almeida M.C., Serrano C.S., Roldan J.R. Rejano J.J., Cellulite's aetiology: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 27(3): 273-8 (2013)
- [15] Cypess, A. M., White A.P., Vernochet C., et al., Anatomical localization, gene expression profiling and functional characterization of adult human neck brown fat. *Nat. Med.*, 19(5): 635–9 (2013)

Kontakt

*Franziska Wandrey
Riikka Sacher
Daniel Schmid
Franz Suter
Fred Zülfi

Mibelle Biochemistry, Mibelle AG
Bolimattstrasse 1
5033 Buchs | Switzerland