

# Lakris – ikke bare sukkertøy



Medisin  
og vitenskap

Vi presenterer en pasienthistorie og gir en oversikt over mekanismene ved lakrisforgiftning.

En 19 år gammel kvinne ble innlagt med betydelig hypertensjon, hypokalemi og metabolsk alkalose. Hun hadde brukt til dels store mengder lakris. Utredningen viste tydelig lakrisindusert hemming av 11- $\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenase. Etter at hun sluttet å spise lakris ble hun normotensiv (uten blodtrykksmedikamenter), normokalemisk og den metabolske alkalosen forsvant. Tre måneder etter at hun sluttet med lakris hadde hun normal 11- $\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenaseaktivitet.

Steroidet glycyrrhizinsyre er det aktive stoffet i lakris. Glycyrrhizinsyre hemmer enzymet 11- $\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenase. Dette enzymet finnes i de cellene i nyrenes kortikale samlerør som har mineralkortikoide reseptorer intracellulært. Her katalyserer det omdanningen av aktivt kortisol til inaktivt kortison, slik at det normalt bare vil være aldosteron og ikke kortisol som får påvirke mineralkortikoidreseptorene. Hemming av 11- $\beta$ -hydroksysteroiddehydrogenase gjør at kroppens naturlige kortisol hoper seg opp og blir det dominerende mineralkortikoid.

Lakris er ekstrakt fra roten av *Glycyrrhiza glabra* (fig 1) (1), en erkeblomstret plante som vokser vilt blant annet i Tyrkia, Hellas og Spania. Lakris ble benyttet som legemiddel allerede i antikken av egypterne, grekerne og romerne. Lakris er også et av de hyppigst benyttede legemidler i tradisjonell kinesisk medisin (2). Av folkemedisinske bruksområder kan nevnes hoste og bronkitt, mage- og tarm-problemer, impotens og revmatoid artritt. I tillegg har lakris også vært benyttet for å påskynde sårtilheling.

Den farmakologisk aktive substansen i lakris er steroidet glycyrrhizinsyre som i nyere tid har vært brukt i kommersielt fremstilte produkter mot magesår. Dette ble imidlertid forlatt i vitenskapelig basert medisin da man oppdaget at glycyrrhizinsyre kunne ha svært uheldige effekter på salt- og vannbalansen i kroppen. Likevel finnes det i dag en rekke naturlegemidler på markedet som inneholder ekstrakt fra lakrisrot. I tillegg til hypertensjon (3–5) er det beskrevet alvorlig rabdomyolyse (6) og ventrikkelflimmer (7) som følge av lakrisforgiftning.

---

**Kristian Heldal\***

*kristian.heldal@tss.telemark.no*

**Karsten Midtvedt**

Nyreseksjonen  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

---

\* Nåværende adresse:

Medisinsk klinikk  
Sykehuset Telemark  
3710 Skien

---

Heldal K, Midtvedt K.

**Liquorice: not just candy.**

*Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 774–6.*

*Background.* Liquorice is widely used as a flavour and also as a medical drug. Possible side effects include hypertension, hypokalaemia and metabolic alkalosis.

*Materials and methods.* We present a case history and a review on liquorice intoxication based on relevant literature found from searches on Medline.

*Results and interpretation.* A 19-year-old girl was admitted to hospital with severe hypertension, hypokalaemia and metabolic alkalosis. Urine analysis showed inhibition of 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. It turned out that she ingested a lot of liquorice; after she stopped eating it she became normotensive without any medication. Three months later there were no signs of inhibition of the enzyme.

The active component of liquorice is glycyrrhetic acid, which inhibits the enzyme 11- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. This enzyme promotes the conversion of cortisol to cortisone and is thereby responsible for the specificity of the mineralocorticoid receptor to aldosterone in the collecting tubules. Inhibition of the enzyme allows cortisol to act as the major endogenous mineralocorticoid producing a marked elevation in mineralocorticoid activity, resulting in hypertension, hypokalaemia and metabolic alkalosis.

---

Vi presenterer i denne artikkelen en pasient som utviklet forgiftningssymptomer som følge av høyt inntak av lakris og gir en oversikt over mekanismene bak slike bivirkninger.

*Pasienten.* En 19 år gammel kvinne hadde fått diagnosen sannsynlig migrene grunnet periodevis intens hodepine, men hadde ikke brukt spesifikke migrenemedikamenter. Det er ingen kjent sykdomsopphopning i familien. Noen måneder før innleggelsen begynte hun med p-piller (kombinasjonspille), blodtrykket ble ikke målt på forhånd. Etter noen uker ble blodtrykket målt til 140/85 mm Hg, og hun fikk beskjed om at det var «noe i overkant». Hun ble henvist som øyeblikkelig hjelp etter at hun hadde fått et illebefinnende med svimmelhet, kvalme, hodepine, pustebesvær og nærsynkope under en «elevøvelse» der hun hadde vært lenge oppe uten mat og drikke.

Blodtrykket i mottakelsen var 197/128 mm Hg. Hun hadde da ikke hodepine og hadde ikke hatt synsforstyrrelser. Ved anamneseopptak viste det seg at hun hadde et høyt forbruk av lakris, den siste tiden hadde hun spist ca. 200 g lakris daglig, hovedsakelig salt type (Salt Sild, Tyrkisk Pepper). Hun ble instruert i å slutte både med lakris og p-pillar og ble utskrevet etter noen timers observasjon. Blodtrykket var fortsatt betydelig forhøyet og hun ble derfor satt opp til kontroll tre dager senere. Ved denne kontrollen var blodtrykket 220/125 mm Hg og hun ble innlagt til videre utredning og behandling.

Klinisk undersøkelse var upåfallende bortsett fra det høye blodtrykket, som var likt i begge armer. Pulsfrekvensen var 84 og regelmessig. Øyenbunnsundersøkelse viste retinopati grad II. EKG gav mistanke om venstre ventrikkel-hypertrofi (SV<sub>2</sub> + RV<sub>5</sub> = 75 mm). Røntgen thorax, ultralydundersøkelse av nyrer inkludert nyrearterier og renografi viste alle normale forhold. Blodprøver viste en betydelig hypokalemi (2,1 mmol/l), en antydning kompensert metabolsk alkalose (pH 7,46; BE +5) og en, sannsynlig for henne, lett forhøyet kreatinverdi (98 µmol/l). Urinsamling viste betydelig høyere kaliumtap (42 mmol/l) enn man skulle forventet ut fra hennes lave kaliumverdi i plasma. CT abdomen og binyrebarkscintigrafi viste begge normale funn. Ved hormonutredning fant man normale nivåer av katekolaminer i døgnurin, men både plasma-reninaktivitet og aldosteronnivå i serum var supprimerte. Det samme gjaldt aldosteronkonsentrasjonen i urinen. 24-timers blodtrykkmåling viste klart forhøyede verdier uten fall om natten (gjennomsnitt BT 181/115 mm Hg, puls 64). Ekkokardiografi utført lenger ut i forløpet viste intet sikkert patologisk.

Pasienten ble raskt behandlet med et omfattende antihypertensivt regime bestående av kalsiumantagonist (Amlodipin), ACE-hemmer (Lisinopril), angiotensin II-reseptorblokker (Losartan), tiazid (Hydroklorthiazid) og aldosteronantagonist (Spironolactone). Alle medikamentene ble gitt i maksimale doser slik de står angitt i Felleskatalogen. Ved utskrivningen etter ti dager var blodtrykket falt til 147/92 mm Hg. Hun ble kontrollert etter en uke og blodtrykket ble målt til 110/75 mm Hg. Kalium 3,8 mmol/l. Angiotensin II-reseptorblokker og kalsiumantagonist ble seponert.

Etter to uker kunne all medikasjon seponeres. Blodtrykket var da 105/80 mm Hg, hun hadde symptomer på hypotensjon og det hadde tilkommet kreatininstigning til 132 µmol/l. Blodtrykk etter en uke uten medikamenter var 125/90 mm Hg. 24-timers blodtrykkmåling viste stort sett normale verdier inkludert et tydelig nattlig fall (gjennomsnittlig blodtrykk 134/85 mm Hg, puls 90). Aldosteron- og reninnivået i serum var nå normalisert. Ved senere kontroller har blodtrykket stabilisert seg rundt 130/90 mm Hg. Kreatinin-, urinstoff- og elektrolytverdier har vært normale. Døgnurin ble samlet både i den akutte fasen og etter tre måneder og analysert på kortison, kortisol samt metabolitter av disse



Figur 1 Glycyrrhiza glabra – lakrisrot (1)

(Universitättsspital Bern, Abteilung Nephrologie/Hypertonie). I den første urinprøven var det forhøyet ratio mellom kortisol og kortison i urinen (kortisol/kortison = 1,406), mens steroidprofilen var helt normal (kortisol/kortison = 0,604) ved analysen tre måneder senere da hun var normotensiv.

Ved kontroll etter ett år var blodtrykket 140/90 mm Hg, kreatinin 95 µmol/l, urea 5,8 mmol/l og kalium 3,8 mmol/l. Urinstiks var negativ, men

svakt positiv for mikroalbumin på 30 mg/l. Ny øyenbunnsvurdering viste betydelig tilbakegang av karforandringene, men fortsatt lette tegn til arteriolekonstriksjon. EKG-forandringene var gått tydelig tilbake (SV<sub>2</sub> + RV<sub>5</sub> = 35 mm). Klinisk har hun følt seg i fin form og hatt betydelig mindre hodepine enn tidligere.

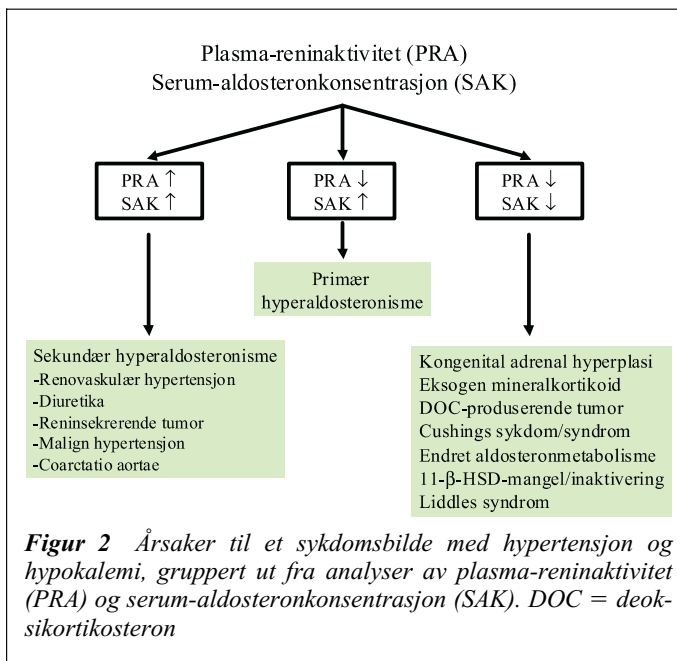
## Diskusjon

Flere kasuistiske artikler om toksiske virkninger av lakris er tidligere publisert (3–7). Det typiske sykdomsbildet er kombinasjonen hypertensjon, hypokalemi og metabolsk alkalose, slik man også ser hos pasienter med hyperaldosteronisme. En god anamnese vil ofte kunne skille hyperaldosteronisme fra lakrisindusert hypertensjon. Det er imidlertid også beskrevet forbigående nevrologiske utfall, ødemtendens samt livstruende hjerterytmeforstyrrelser og rabdomyolyse på grunn av lakrisindusert hypokalemi. Ved utredning av et slikt symptom-bilde må det, i tillegg til primær hyperaldosteronisme, overveies tilstander som gir sekundær hyperaldosteronisme og tilstander som gir et mineralokortikoidbilde uten økt aldosteronkonsentrasjon. Med utgangspunkt i reninaktivitet i plasma og serumkonsentrasjon av aldosteron, kan

de forskjellige årsakene til et slikt sykdomsbilde deles inn i tre hovedgrupper (fig 2).

Mineralkortikoidreseptorene er lokalisert intracellulært i nyrenes kortikale samlerør (fig 3). Stimulering av reseptorene medfører reabsorpsjon av natrium og ekskresjon av kalium. Også kortisol kan bindes agonistisk til reseptoren. Affiniteten er den samme for kortisol og aldosteron. Da kortisol sirkulerer i 100–1 000 ganger så høy konsentrasjon som aldosteron, ville man forvente at kortisol skulle fortrenge aldosteron fra reseptoren. Dette forhindres av enzymet 11-β-hydroksysteroiddehydrogenase (11βHSD) som bryter ned kortisol til den reseptorinaktive formen kortison. Det er klonet to isoenzymer av 11βHSD. 11βHSD 1 finnes i de fleste vev, mens 11βHSD 2 finnes i vev med mineralokortikoidreseptorer der det forhindrer endogene glukokortikoider i å binde seg til mineralokortikoidreseptorene. Det er altså enzymet som finnes samme sted som reseptoren og ikke selve reseptoren som i dette tilfellet forårsaker spesifisiteten i bindingen mellom ligand og reseptor (8–10).

Det ble tidlig vist at den aktive



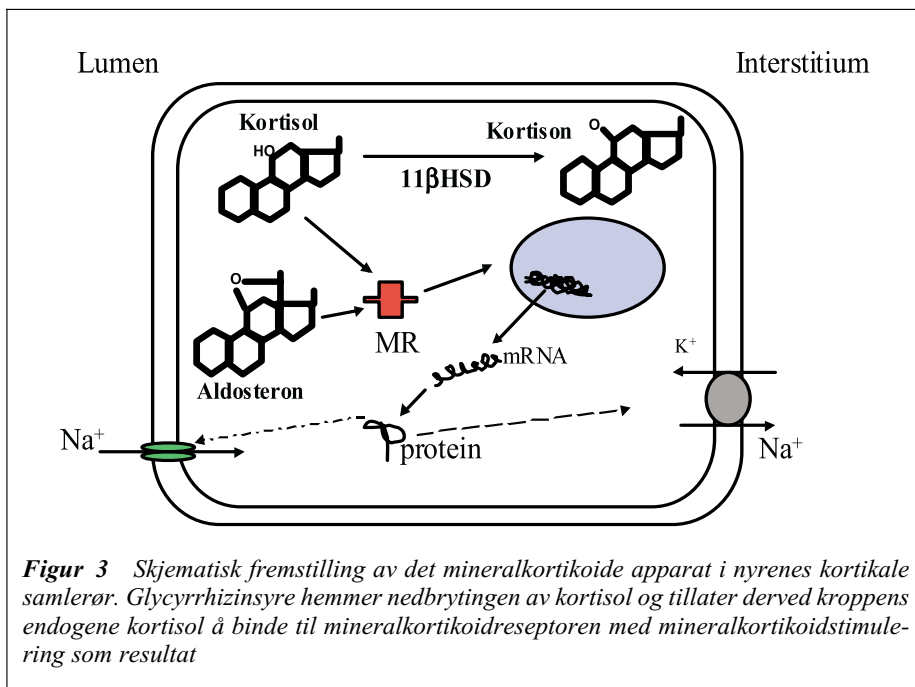
Figur 2 Årsaker til et sykdomsbilde med hypertensjon og hypokalemi, gruppert ut fra analyser av plasma-reninaktivitet (PRA) og serum-aldosteronkonsentrasjon (SAK). DOC = deoksikortikosteron

komponenten i lakris var et steroid, glycyrrhizinsyre. Man antok først at denne komponent hadde en direkte mineralokortikoid effekt. Senere studier har imidlertid vist at glycyrrhizinsyre virker gjennom å hemme  $11\beta$ HSD 2 (8, 9). Resultatet blir at kroppens endogene kortisol får mineralokortikoid effekt, og tatt i betraktning den svært høye konsentrasjonen av kortisol i forhold til aldosteron, vil resultatet bli en betydelig stimulering av reseptorene med påfølgende utvikling av hypertensjon, hypokalemi, metabolsk alkalose samt lav plasma-reninaktivitet. Ved det sjeldne, autosomt recessivt arvede syndromet «Syndrome of apparent mineralocorticoid excess» er det påvist mutasjoner i  $11\beta$ HSD 2-genet lokalisert på kromosom 16 (10). Dette medfører redusert enzymaktivitet lik det som sees ved lakrispåvirkning. Enzymaktiviteten kan vurderes ved analyse av kortisolmetabolitter i døgnurin. Økt ratio mellom kortisol og kortison vil indikere enzymhemming (11).

Hvor mye lakris må man spise for å bli syk? Sannsynligvis er det store individuelle variasjoner. Hos sensitive personer vil et daglig inntak av ca. 100 mg glycyrrhizinsyre hvilket tilsvarer 50 g lakris kunne gi symptomer (12). De fleste vil få symptomer av 400 mg glycyrrhizinsyre per dag. I en nylig publisert artikkel har man beskrevet signifikant blodtrykkstigning etter to ukers daglig inntak av så lave doser lakris som 50 g (13). Man påviste også en lineær dose-respons-effekt. Siden den lakrisinduserte hypertensjonen også innebærer saltretensjon vil personens saltinntak måtte tas med i beregningen (14).

Glycyrrhizinsyre finnes ikke bare i tradisjonelle søtsaker. Ved søk på Internett kan man med letthet finne en rekke naturprodukter som inneholder lakrisekstrakt. Man bør derfor også eksaminere på bruk av naturlige midler og helsekost, lakriste, tyggegummi, tyggetobakk og alkoholholdige drikkevarer som alle kan inneholde betydelige mengder glycyrrhizinsyre. Det skal også bemerkes at kvinner som bruker p-piller ser ut til å være særlig disponert (3, 5).

Hos vår pasient viste urinsamling i akutfasen tegn på moderat hemming av  $11\beta$ HSD 2. Ved et så dramatisk sykdomsbilde som hos denne pasienten hadde man kanskje ventet enda mer uttalt hemming, men samlingen ble utført en snau uke etter at lakris ble seponert og hemmingen hadde sannsynligvis allerede avtatt betydelig. Analysen etter tre måneder viste normale funn, noe som utelukker en genetisk variant av  $11\beta$ HSD 2. Ved lakrisforgiftning vil en forvente at enzymhemmingen kan vare i inntil to uker mens renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan være supprimert i to til fire måneder (15). Etter massiv antihypertensiv behandling, seponering av lakris og p-piller samt saltrestriksjon, ble vår pasient relativt raskt normotensiv og etter hvert også hypotensiv slik at blodtrykkbehandlingen kunne avsluttes.



**Figur 3** Skjematisk fremstilling av det mineralokortikoide apparat i nyrenes kortikale samlerør. Glycyrrhizinsyre hemmer nedbrytingen av kortisol og tillater derved kroppens endogene kortisol å binde til mineralokortikoidreseptoren med mineralokortikoidstimulering som resultat

Det er nylig vist i eksperimentelle dyremodeller at glycyrrhizinsyreindusert hypertensjon også innebærer nedsatt endotelavhengig renovaskulær relaksasjon. Dette motvirkes fullstendig ved behandling med aldosteronantagonist og i noe mindre grad endotelinreseptorantagonist (16, 17). Et naturlig førstevalg for medikamentell behandling av pasienter med lakrisindusert hypertensjon vil således være en aldosteronantagonist. Vår pasient ble innlagt med en alvorlig hypertensjon der lakris bare var en av flere mulige årsaker. Det ble derfor startet aggressiv behandling med flere medikamenter for å få trykket ned før diagnostikken var fullført.

### Konklusjon

Det er viktig å være oppmerksom på den dramatiske effekten lakris kan ha hos disponerte personer. Spesielt hos yngre med høyt blodtrykk og tendens til subnormalt kaliumnivå bør man alltid spørre om lakrisforbruk. Behandlingen er å seponere lakris samt eventuell medikamentell intervensjon og da med aldosteronantagonist som førstevalg.

### Litteratur

- Høiland K, red. Naturens legende planter: alt om helseplantenes praktiske bruk og legende virkning. Oslo: Hjemmets bokforlag, 1978: 119.
- Davis EA, Morris DJ. Medical use of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Mol Cell Endocrinol* 1991; 78: 1–6.
- de Klerk GJ, Nieuwenhuis M, Beutler JJ. Lesson of the week: hypokalemia and hypertension associated with use of licorice flavoured chewing gum. *BMJ* 1997; 314: 731.
- Dellow EL, Unwin RJ, Honour JW. Pontefract cakes can be bad for you: refractory hypertension and licorice excess. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 218–20.
- Woywodt A, Herrmann A, Choi M, Goebel U, Luft FC. Turkish pepper (extra hot). *Postgrad Med J* 2000; 76: 426–8.

- Folkersen L, Knudsen NAL, Teglbjærg PS, Lakrids. Grund til at advare endnu en gang. *Ugeskr Læger* 1996; 158: 7420–1.
- Eriksson JW, Carlberg B, Hillom V. Life-threatening ventricular tachycardia due to licorice-induced hypokalemia. *J Intern Med* 1999; 245: 307–10.
- Steward PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CHL, Edwards CRW. Mineralocorticoid activity of licorice 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821–4.
- Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583–5.
- White PC, Mune T, Agarwal AK.  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18: 135–56.
- Heilmann P, Heide J, Hundermark S, Schoneshofer M. Administration of glycyrrhetic acid: significant correlation between serum levels and the cortisol/cortisone-ratio in serum and urine. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 370–8.
- Stormer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in licorice – evaluation of health hazards. *Food Chem Toxicol* 1993; 31: 303–12.
- Sigurdjondottir HA, Franzon L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdson G, Wallerstedt S. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 549–52.
- Frey FJ, Ferrari P. Pastis and hypertension – what is the molecular basis? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1512–4.
- Farese RV, Biglieri E, Shackleton CHL, Irony I, Gomez-Fontez R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N Engl J Med* 1991; 325: 1223–7.
- Quashing T, Ruschitzka F, Shaw S, Lüscher TF. Aldosterone receptor antagonism normalizes vascular function in licorice-induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 801–5.
- Quashing T, Ruschitzka F, Niggli B, Lunt CMB, Shaw S, Christ M et al. Influence of aldosterone vs endothelin receptor antagonism on renovascular function in licorice-induced hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2146–51.