

Lakrits

Sammanfattning

Lakrits innehåller triterpenoids, tex glycyrrhizin och glycone glycyrrhizinsyra, olika typer av polyphenoler, och polysaccharider. Botaniska namnet för lakrits är Glycyrrhiza (Fabaceae). Polyphenolerna i lakrits stimulerar apoptosis (celldöd) i cancerceller

Flera studier visar på att lakrits blockerar 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase (3HSD), 17-hydroxysteroid dehydrogenase (17HSD) and 17-20 lyase och stimulerar aktiviteten hos aromatase.

Glycyrrhizin har visat sig ha en hämmande effekt på HIV-replikering i perifera mononukleära blodcellskulturer (PBMC-kulturer) från HIV-positiva patienter.

Glycyrrhizin har förmågan att inducera bildningen av β -kemokiner i PBMC kulturer från HIV-positiva patienter och hämmar därmed även HIV-replikeringen.

Glycyrrhizin har även visats vara en potent inhibitor mot SARS-replikering i in vitro celler. Glycyrrhizin hämmar förutom replikation, även virusets absorption och penetrering.

Lakrits har också visat sig kunna sänka testosteronhalterna hos både män och kvinnor.

I en studie mättes bl.a. serum testosteron hos kvinnor som intagit lakrits. Kvinnorna fick inta ren lakrits 3,5 g/dag i form av tabletter (Saila, Italy), innehållande 7,6 % W.W glycyrrhizinsyra. Huvudresultatet för den här studien var en signifikant sänkning av serumtestosteronet hos kvinnorna när lakrits intagits. Mekanismen är antagligen att lakrits blockerar 17-hydroxysteroid dehydrogenase och 17-20 lyase.

Inledning.....	4
Syfte	6
Metod	6
Studier/Resultat	7
Discussion	9
Slutsats.....	10
Referenser	11

Inledning

I det här projektarbetet presenteras en översikt över hälsoeffekterna av lakrits.. Lakrits används både inom hälsokostbranchen och godisindustrin och är därför kommersiellt väldigt attraktiv.

Lakritsroten är en av de äldsta och mest använda växterna i kinesisk medicin. I **USA** och andra länder i väst används lakrits mest för att smaksätta och göra livsmedel sötare. Lakrits innehåller triterpenoids, tex glycyrrhizin och glycone glycyrrhizinsyra, olika typer av polyphenoler, och polysaccharider.

Lakrits växer vilt i **Asien** och Europa och är en stor del av kulturen i Kina, Ryssland, Persien och Indien. Botaniska namnet för lakrits är Glycyrrhiza (Fabaceae). Glycyrrhiza består av 30 olika släkten och de flesta växer i Kina. Namnet Glycyrrhiza kommer från grekiskan och betyder ”söt rot”. På kinesiska kallas lakrits för Gancan som betyder ”sött gräs”. Lakrits är bland de äldsta och mest använda medicinalväxterna i Kinesisk medicin. Man har funnit skrifter som beskrivit användandet av lakrits så tidigt som 2100 år före Kristus.

Lakrits är känt för att verka antiinflammatoriskt och motverka virus, cancer och magsjukdomar. Det verkar som om lakrits och dess derivat skyddar DNA från att skadas och bilda mutationer som kan leda till cancer. Glycyrrhizinsyra fungerar som en inhibitor till lipoxygenas, cyclooxygenas och proteinkinaser C. Glycyrrhizinsyra nedreglerar även den epidermala tillväxtreceptorn. Polyfenolerna i lakrits stimulerar apoptosis (celldöd) i cancerceller (Wang Z. Y et al 2001).

Lakrits har också visat sig kunna sänka testosteronhalterna hos både män och kvinnor. (D. Armanini et al 1999). Flera studier visar på att lakrits blockerar 3- β -hydroxysteroid dehydrogenas (3HSD), 17-hydroxysteroid dehydrogenas (17HSD) and 17-20 lyase och stimulerar aktiviteten hos aromatase. Alla dessa enzymer är inblandade i syntesen och/eller metabolismen av androgener och östrogener. En möjlig mekanism är att glycyrrhetic syra binder till 6 st globuliner och detta gör att den fria koncentrationen av testosteron och östrogen ökar.(Decio Armanini et al 2004)

I studier gjorda i laboratorium finns bevis på att lakrits antagligen har egenskaper att vara anticancerogen eftersom den innehåller triterpenoider, speciellt α -GA, men också andra komponenter som polyfenoler och phytoestrogen, som antagligen också spelar in. Det verkar som mycket av den biologiska aktiviteten hos lakrits är beroende av en kombinerad effekt från flera av lakritsens beståndsdelar. En hypotes skulle vara att en kombination av lakrits med andra chemopreventiva växter som t.ex. grönt te skulle kunna fungera synergistiskt och motverka cancer hos människan. (Wang Z. Y et al 2001)

Glycyrrhizin extraheras från lakritsroten (se bild 1). Enzymet Glycyrrhizin inhiberar de enzym som bryter ner kortisol till kortison i kroppen. Detta gör att koncentrationen av kortisol i kroppen ökar och det leder till en antiinflammatorisk effekt. Molekylformeln för Glycyrrhizin är $C_{42}H_{62}O_{16}$.(1)

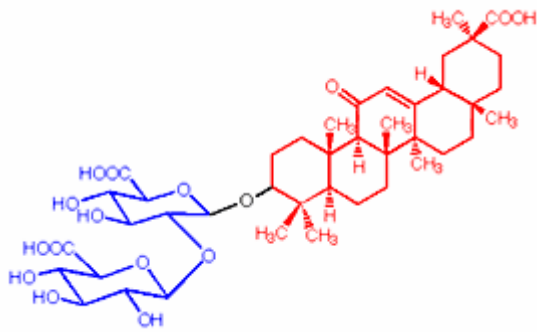


Bild1: glycyrrhizin är triterpene glycoside som utvinns ur lakrits roten. (1)

Glycyrrhizinsyra är uppbyggd av en molekyl glycyrrhetinsyra och två molekyler glucuronsyra. Dessa fås från hydrolys av glycyrrhizinsyra med hjälp av β -glucuronidase. Glycyrrhetinsyra förekommer i 18e och 18f stereoisomeriska former. Den har några strukturella likheter med aldosterone, desoxycorticosterone och många cyclopentanofenanthrene steroider. (F. C. STORMER et al 1993)

Intag av lakrits **kan** ? och/eller de aktiva substanserna kan skapa en brist på mineralcorticoider s.k. AME syndrom. Detta syndrom kännetecknas av ökad återretention av natrium, förlust av kalium och undertryckning av renin-angiotensin-aldosterone hormonsystemet som leder till de kliniska symtomen ödem och högt blodtryck. (Olukoga A et al 2000)

Glycyrrhizic hydrolyseras i tarmen till den aktiva formen glycyrrhetic syra som inhiberar enzymet 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (gör cortisol till cortison) och några andra enzymer som också är inblandade i corticosteroidmetabolismen.

Inhibering av 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase leder till en ökad cortisol nivå i njurarna och andra mineralocorticoida selektiva vävnader.

Den mineralcorticoida effekten fås från den mineralcorticoida receptorn typ 1 som finns i njurarna, tjocktarmen och den parotida vävnaden. Hos människan finns cortisol i mycket högre koncentration i plasman (100-1000 ggr) än aldosteron. Glucocorticoiderna verkar normalt genom glucocorticoids receptorn men har också samma affinitet som aldosterone för den mineralcorticoida receptorn och kan binda in och aktivera den.. (F. C. STORMER et al 1993) Då aldosteronets binder till den mineralcorticoida receptor i njurarna ökar retentionen av vatten och natrium medan kaliumretentionen minskar. Då lakrits intas kan därför cortisolhalten i njurarna öka och därmed påverka resorptionen av de nämnda föreningarna (Heikens *et al.*, 1995).

Det har visat sig att glycyrrhizinsyra har en bred antiviral effekt. Studier har visat sig att den har en hämmande effekt på herpes simplex typ 1, hepatit A, B och C, HIV, SARS och influensavirus. Exakt hur glycyrrhizic acid utövar sin effekt är lite osäkert.

Glycyrrhizin och HIV:

Glycyrrhizin har visat **sig ha** en hämmande effekt på HIV-replikering i perifera mononukleära blodcellskulturer (PBMC-kulturer) från HIV-positiva patienter. När HIV kommer in i kroppen, attackerar det immunsystemet och förstör T-cellerna. Viruset använder T-cellernas eget genetiska material för att reproducera sig. När de infekterade T-cellerna dör, släpps nya HIV partiklar ut i blodomloppet och infekterar fler T-celler. Detta resulterar i ett

mycket försvagat immunsystem som inte kan bekämpa sjukdomar som infektioner, lunginflammation

Fös ihop

och vissa cancertyper.(Hidetaka Sasaki et al 2002). HIV tar sig in i makrofagen genom receptorn CCR5, en process reglerad av β -kemokiner. Kemokiner är små peptider som spelar en viktig roll i mobilisering och rekrytering av effektorleukocyter i det primära immunförsvaret (Alberts B et al 2002). Just β -kemokiner har bindningsaffinitet för samma co-receptor (CCR5) som HIV, och reglerar därför dess intåg in i makrofagen (Hidetaka Sasaki et al 2002).

Glycyrrhizin har förmågan att inducera bildningen av β -kemokiner i PBMC kulturer från HIV-positiva patienter och hämmar därmed även HIV-replikeringen. Den specifika mekanismen bakom denna egenskap hos Glycyrrhizin är fortfarande okänd, men tidigare studier har visat att Glycyrrhizin har många immunomodulerande effekter. Den β -kemokininducerande egenskapen kan alltså höra till en av dessa effekter (Hidetaka Sasaki et al 2002).

Glycyrrhizin och SARS:

Glycyrrhizin har visat **sig** vara en potent inhibitor mot SARS-replikering i in vitro celler. (J Cinatl et al 2003). Sars (engelska *Severe Acute Respiratory Syndrome*, "svår akut respiratorisk sjukdom"), tidigare kallad SAL är en smittsam lunginflammation som upptäcktes i Hongkong och Vietnam i februari 2003. Den har sitt ursprung i en epidemi som började i provinsen Guangdong i södra Kina i november 2002 (2)

Glycyrrhizin hämmar förutom replikation, även virusets absorption och penetrering. Mekanismen är oklar, men man vet sedan tidigare att Glycyrrhizin påverkar cellulära signalvägar såsom proteinkinas C, transkriptionsfaktorer och kaseinkinase II. Glycyrrhizin stimulerar även produktionen av kväveoxid i makrofager, vilket i sin tur inhiberar replikeringen hos flera olika virus .

Eftersom biverkningarna av Glycyrrhizin är kända (högt blodtryck, mineralokortikoid effekter), kan man eventuellt använda preparatet i behandling av SARS i framtiden (J Cinatl et al 2003).

Alla ovanstående egenskaper gör lakrits till en potent kandidat till att hitta ett läkemedel i framtiden med många olika användningsområden.

Syfte

Syftet med detta arbete är att undersöka på vilket sätt Glycyrrhizin verkar på kroppen och vilka enzym/hormonsystem som påverkas.

Att titta närmare på några studier där lakrits och serumtestosteronhalten hos män och kvinnor påverkats till följd av lakritsintag och försöka klargöra mekanismen för detta.

Belysa frågan om lakrits kan påverka vårans folkhälsa negativt eller positivt och om det ev finns potential att utveckla nya läkemedel mha **med** extrakt från lakrits

Metod

Datasökningar har gjorts med sökorden Licorice; Healthy woman; Testosterone Glycyrrhizin Glycyrrhic acids, hypertoni, aldosteron och kalium i databaser som Medline, PubMed, och Google

Dessa sammanfattas och granskas kritiskt varefter en utvärdering görs.

Studier/Resultat

En undersökning från New Zealand på lakritsintag bland 603 gymnasieelever visade att lakrits intogs regelbundet av 29 % av flickorna och 17 % av pojkarna. Minst 200 g lakrits/vecka intogs av 5.9% av flickorna och 4.9% av pojkarna, och minst 500 g lakrits/vecka av 1.8% av flickorna och 1 % av pojkarna. Två studenter intog mer än 1000g lakrits/vecka.(F. C. STORMER et al 1993) **Vad blev resultatet**

Nya studier på råttan har visat att glycyrrhetic syra även inhiberar cytosolic 5 α -steroid reductase och microsomal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase i lever. En inhiberande effekt på dessa enzymer skulle leda till en ackumulering av aldosterone och 5 α -aldosterone. Halveringstiden mättes i plasma för glycyrrhizic (100mg/kg body weight iv) och glycyrrhetinsyra (60 mg/kg body weight iv) i försök med råttor till 54 respektive 82 minuter, och man hittade att ca 90 % av syran var oförändrad i gallan.(F. C. STORMER et al 1993)

I en studie mättes bl.a. serum testosteron hos kvinnor som intagit lakrits. I studien användes 9 st friska kvinnor i åldrarna 22-26 år. Alla hade normalt BMI (23,4 $\pm$ 2,1), regelbunden menstruation och åt inga mediciner eller tabletter som kunde påverka hormonbalansen. Ingen av kvinnorna hade tecken på hyperandrogenism eller polycystiska ovarier. Kvinnorna fick inta ren lakrits 3,5 g/dag i form av tabletter (Saila, Italy), innehållande 7,6 % W.W glycyrrhizinsyra. Den rena mängden glycyrrhizinsyra beräknades till 0,25 g/dag. Prover togs innan, efter 1 och 2 månaders intag och en månad efter att kvinnorna slutat äta lakrits. Alla prover togs under samma del av menscykeln (luteala fasen) och följande parametrar mättes: Plasma renin aktivitet (PRA), kortisol, aldosteron, testosteron, androstenedione, 17OH-progesterone och gonadotropinnivåerna (se tabell 1).

Det totala serum testosteronet minskade under 1:a och 2:a cykeln för att sedan stiga till det ursprungliga värdet när behandlingen avbröts. Androstenedione och 17OH-progesterone påverkades inte nämnvärt av behandlingen. Renin-angiotensin-aldosterone systemet minskade i aktivitet. PRA innan behandlingen var 3.1 ± 1.2 ng/ml/h, efter 2:a cykeln 1.1 ± 0.7 ng/ml/h, och efter behandlingens slut 0.5 ± 0.4 ng/ml/h ($p < 0.001$). Lakrits skulle då kunna användas i behandling när testosteronbundna sjukdomar som hirsutism och vid polycystiska ovarier.(Decio Armanini et al 2004)

Tabell 1. Medelvärde $\pm$ S.D av ett antal mätta parametrar hos 9 st kvinnor innan, under och efter lakritskonsumtion. (Decio Armanini et al 2004)

	Innan behandling	1:a cykeln	2:a cykeln	1 månad utan lakritsbehandling
Total testosteron (ng/dL)	27.8 $\pm$ 8.2	19.0 $\pm$ 9.4*	17.5 $\pm$ 6.4*	27.0 $\pm$ 13.8
Androstenedion (ng/ml)	1.7 $\pm$ 0.7	1.9 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.7	1.6 $\pm$ 0.08
17OHP (μ g/l)	1.5 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.3
LH (mUI/ml)	4.8 $\pm$ 2.3		4.6 $\pm$ 2.8	3.5 $\pm$ 2.5
PRA (ng/Ml/h)	3.1 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.7**	1.1 $\pm$ 0.7**	0.5 $\pm$ 0.4**
Upright pl aldosterone (ng/dL)	14.5 $\pm$ 6.3	6.5 $\pm$ 3.8**	5.6 $\pm$ 3.5**	14.7 $\pm$ 10.0
Plasma kortisol (μ g/dL)	16.1 $\pm$ 3.7		17.9 $\pm$ 3.2	16.6 $\pm$ 3.5
Systolic BP (mmHg)	110.5 $\pm$ 9.7	114.4 $\pm$ 10.7	116.9 $\pm$ 9.2	112.7 $\pm$ 6.5
Diastolic BP (mmHg)	70.0 $\pm$ 8.8	73.9 $\pm$ 11.1	73.1 $\pm$ 10.3	69.4 $\pm$ 7.3

* $p < 0.05$ vs. before.

** $p < 0.001$ vs. before.

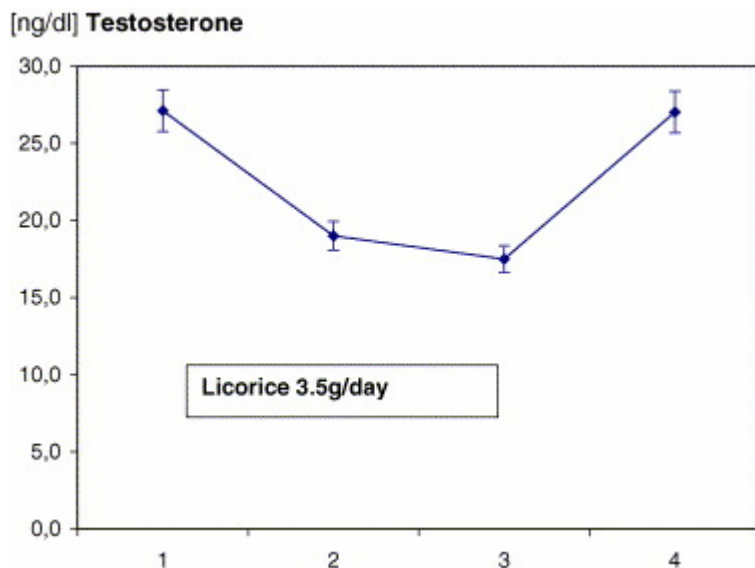


Fig. 1. Plasma testosteron mätt i den luteala fasen av menstruationscykeln. Fyra cykler är mätta: innan behandling (1), under lakritsintag (2,3) och 1 månads efter 3:e cykeln (4). (Decio Armanini et al 2004)

Tre italienska forskare har bevisat att lakrits också kan minska sexlusten hos män. Sju män i åldrarna 22 till 24 år deltog i undersökningen. Forskarna lät varje försöksperson äta 14 starka lakritstabletter om dagen i en vecka. Det motsvarar ett dagligt intag på ungefär 250 gram vanlig svensk saltlakrits. Den dosen räckte för att sänka männens testosteronnivå med hela 44 procent – alltså nästan en halvering (se tabell 2). Lakrits framställs ur växten lakritsrot. Den aktiva substansen glycyrrhizinsyra är den som orsakar minskningen av testosteronproduktionen.

Exakt hur detta går till är oklart. Men den mest troliga förklaringen är att glycyrrhizinsyran genom att slå ut ett särskilt enzym hindrar produktionen av testosteron i testiklarna.

En annan tänkbar förklaring är att glycyrrhizinsyran stänger av signalen från hypofysen så testosteronet inte bildas i testiklarna.

Den möjligheten är dock inte utredd av de italienska forskarna. (D. Armanini et al 1999)

Det förekommer stora variationer på individnivå hur man reagerar på glycyrrhizinsyra, för de mest känsliga personerna kan ett intag på 100mg glycyrrhizinsyra vilket motsvarar ca 50 gram lakrits få effekter. De flesta människor som intar 400 gram glycyrrhizinsyra får biverkningar. (F.C Stormer et al 1993)

Tabell 2: Serumhormonkoncentrationen hos 7 st män som intagit lakrits under 7 dagar.

HORMONET	DAY 0	DAY 4	DAY 7	4 DAYS AFTER DISCON- TINUATION
Testosterone (ng/dl)	740±216	414±43‡	484±191‡	704±42
Androstenedione (ng/dl)	159±35	140±29	177±30	170±20
17-Hydroxyprogesterone (ng/dl)	189±36	216±31	229±36‡	193±55

*Plus-minus values are means ±SD.

Värden mätta före, efter 4 dagar, efter 7 dagar samt efter 4 dagars uppehåll med lakritsintaget. (D Amanini et al 1999)

Discussion

Det står helt klart att lakritskonsumtion kan ge upphov till skadliga effekter. De flesta, såsom ödem, svaghet och ökat blodtryck kan tillskrivas den mineralokortikoida effekten av glycyrrhizinsyra.

I försöket med kvinnorna påverkade lakrits renin-angiotensin-aldosteron och kortisol systemet på ett sätt som redan innan var känt. PRA nivåerna fortsatte att vara sänkta efter 1 månads uppehåll av lakritsintaget. Detta visar på en mer långvarig påverkan på angiotensin systemet. Huvudresultatet för den här studien var en signifikant sänkning av serumtestosteronet hos kvinnorna när lakrits intagits. Sänkningen beror antagligen på att lakrits blockerar 17HSD och

17-20 lyase som båda är med i metabolism och syntes av testosteron. I studien med män sågs också en effekt på testosteronhalten när lakrits intagits, men denna effekt var snabbt övergående när laktitsintaget stoppades eller när testosteronproduktionen stimulerades med β -HCG.

Dessa resultat pekar mot att endast små doser med lakrits kan bli användbar i behandlingar mot hyperandrogenism och anovulatory cykler. Blodtryck och kalium nivåerna måste hållas under kontroll för att undvika biverkningar.

Om man tänker på hur lättillgänglig lakrits och dess aktiva substanser är finns det en stor möjlighet att de kliniska symtom som sedan följer belastar sjukvården. Sjukvårdspersonal borde vara väl informerade om riskerna med att inta lakrits eftersom så många forskningsrapporter visar på giftighet.

Vidare, borde vissa grupper av folk som lider av som hypertoni, hjärt och njursjukdomar vara särskilt försiktiga med de effekter som glycyrrhizinsyra skapar.

Högt intag av natrium i västvärlden är en stor orsak till hypertoni och ett samtidigt intag av lakrits som leder till natrium retention är därför inte att rekommendera.

The safe level att inta glycyrrhizic acid borde komma från LOAEL eller the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) hos människor, men det är svårt att ta fram en säker upper level (LOAEL eller NOAEL) för glycyrrhizinsyra eftersom parametrarna att mäta dess biverkningar såsom högt blodtryck påverkas av så många andra faktorer i vår omgivning.

From 20 maj 2006 kommer reglerna angående märkning av livsmedel som innehåller glycyrrhizinsyra och ammoniumsalt av glycyrrhizin syra att ändras. Det måste tydligt framgå att produkten innehåller något av ovannämnda, och om produkten innehåller höga halter av dessa bör konsumenten informeras om detta. Orden "innehåller laktrits" ska läggas till omedelbart efter förteckningen över ingredienser. Följande text ska även läggas till efter förteckningen över ingredienser "innehåller lakrits – personer som lider av blodtryck bör undvika för högt intag"(3)

Slutsats

Lakrits verkar kunna minska serumtestosteronet hos både män och kvinnor. Mekanismen är antagligen att lakrits blockerar 17-hydroxysteroid dehydrogenase och 17-20 lyase. De exakta mekanismerna hos Glycyrrhizin är fortfarande relativt okända

Mer forskning behövs dock inom detta område innan Glycyrrhizin kan bli ett erkänt preparat inom behandling av sjukdomar i dagens samhälle.

Referenser

Referenser

(1) <http://www.rosalindfranklin.edu/cms/biochem/walters/sweet/glycyrrhizin.html> 2007-03-15

(2) <http://en.wikipedia.org/wiki/SARS> 2007-03-16

(3) <http://europa.eu.int/eur-lex/pri/sv/...sv00760077.pdf> 2007-03-16

Heikens, J., Fliers, E., Endert, E., Ackermans, M. och van Montfrans, G. Licorice-induced hypertension – a new understanding of an old disease: case report and brief review
Netherlands Journal of Medicine 1995;47,230-234

Hidetaka Sasaki, Miwa Takei, Makiko Kobayashi, Richard B. Pollard. Effekt of Glycyrrhizin, an Active Component of Licorice Roots, on HIV Replication in Cultures of Peripheral Blood Mononuclear Cells from HIV-Seropositive Patients.
Pathobiology. 2002-03;70:229-236.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology Of The Cell*. 4th ed. New York: Garland Science; 2002.

J Cinatl, B Morgenstern, G Bauer, P Chandra, H Rabenau, H W Doerr. Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus.
The Lancet. 2003;361:14361

F. C. STORMER, R. REISTAD t and J. ALEXANDER
GLYCYRRHIZIC ACID IN LIQUORICE--EVALUATION OF
HEALTH HAZARD *Fd Chem. Toxic*. Vol. 31, No. 4, pp. 303-312, 1993

D. Armanini, G. Bonanni and M. Palermo, Reduction of serum testosterone in men by licorice, *N Engl J Med* 341 (1999), p. 1158

Decio Armanini, Mee Jung Mattarello, Cristina Fiore, Guglielmo Bonanni, Carla Scaroni, Paola Sartorato and Mario Palermo. Licorice reduces serum testosterone in healthy women *Volyme 69 Issues 11-12, October-November 2004, Pages 763-766*

Wang Z. Y. och Nixon, D. W. Licorice and cancer. *Nutrition and Cancer* 2001,39,1-11

Olukoga A,Donaldson D. Licorice and its health implications. *J R Soc Health*. 2000 Jun;120(2):83-9