

# Lakrits – uråldrigt läkemedel och nutida godis med metabola effekter

Lakrits framställs ur rötterna från *Glycyrrhiza glabra*, en cirka 1–2 meter hög buskliknande växt tillhörande familjen ärtväxter. Den växer i vilt tillstånd i Turkiet, Grekland och Spanien. Rötterna torkas först, och krossas eller mals sedan till pulverform. Pulvret kokas därefter i vatten. Dekokten silas och indunstas till sirapskonsistens och ger därefter upphov till de kolsvarta lakritsblocken/lakritsstängerna [1].

Lakrits har använts som läkemedel i över 4 000 år [2]. I Europa har medlet använts vid hosta och rubbningar i matsmältningsorganen samt vid dålig potens. Andra användningsområden för lakrits har varit vid behandling av reumatoid artrit och menstruationsrubbningar [2]. Den farmakologiskt mest potenta substansen i lakrits är glycyrrhizinsyra. I modern tid har karboxolonatrium, ett vattenlösligt succinat av glycyrrhizinsyra, givits vid duodenal- och ventrikelulkus (Cavedess, avregistrerat 1996) [3]. Glycyrrhizinsyra har också använts som tillsats i hydrokortisonsalva och lidokainsalva för att uppnå bättre vasokonstriktion och ökat upptag av lidokain [4, 5]. Ett annat användningsområde för lakritsextrakt har varit som smakförhöjande i tobakstill-satser [6].

## Fallbeskrivning

En 24-årig kvinna uppsökte Södersjukhusets akutmottagning för gångsvårigheter. Hon berättade att hon sedan två år tillbaka periodvis känt svaghet och domningar i en arm eller ett ben, vilket brukat pågå upp till två dygn, varefter hon blivit besvärsfri. Tidvis hade hon fått dylika svaghetsperioder flera gånger i veckan, men hon hade även varit helt besvärsfri i flera månader. När hon denna gång uppsökte akutmottagningen kände hon sig osedvanligt svag

## Författare

MIKAEL LEHTIHET  
AT-läkare

ARNE NYGREN  
docent, överläkare; båda medicin-  
kliniken, Södersjukhuset, Stock-  
holm.

och »klumpig» i bägge benen och hade påtagliga svårigheter att gå. Det framgick att besvären debuterat akut med svaghet i benen bilateralt, framför allt underben och fötter. Samtidigt uppstod svår värk och ömhet i muskulaturen. Hon berättade att hon aldrig haft en så svår attack och aldrig haft besvär i bägge benen samtidigt. Sedan ett flertal år tillbaka var hon vegetarian. Hon var rö-kare, drack alkohol någon gång i månaden och förnekade allt bruk av narkotiska droger och anabola steroider. Bortsett från p-piller (Follimin) använde hon inga mediciner.

Vid undersökning av henne befanns hon ha normalt blodtryck (140/90), nedsatt kraft i fotens dorsalflektorer bilateralt och klarade inte att stå på hälar, men kunde stå på tå. Hon gick med höga knälyft och hängande fötter. Talet var normalt, ansiktsmimiken symmetrisk. Ögonrörelser och pupillreaktion för direkt och indirekt ljus var utan anmärkning, liksom ytlig sensibilitet. Grovkraft i övre extremiteterna var normal. Senreflexerna avseende patella, brachioradialis och biceps var liksidigt livliga. Höger akillesreflex var lätt utlösbar, vänster akillesreflex något trögare. Grasse var negativ. Babinskis tecken saknades.

Patienten remitterades till neurolog för bedömning, vilken skedde fem da-

## Sammanfattat

- En 24-årig kvinna sökte akut för plötsligt uppkomna gångsvårigheter och smärtor i benen. Hon hade i två års tid periodvis haft liknande besvär, men aldrig så svåra. Provtagning visade hypokalemi och förhöjda halter av CK, ASAT och ALAT. Det framkom att patienten dagligen åt lakrits.
- Lakrits innehåller glycyrrhizinsyra som hämmar nedbrytningen av kortisol i njurarna, varvid resorptionen av natrium från primärurinen ökar i utbyte mot kalium, som utsöndras.
- Hämning av natriumkanaler med amilorid ledde till normalisering av kaliumnivån. Vid efterundersökning hade patienten slutat äta lakrits och mådde bra. Kalium i plasma var normalt.

gar senare. Hon var då helt återställd och inget avvikande kunde påvisas vid neurologisk undersökning. Nu fram-

**Tabell 1.** Kemiska analyser gjorda under vårdtiden. (P = plasma, S = serum, U = urin.) Urinmätningarna utförda som dygnsmätning.

Analys	Dag 1	Dag 2	Dag 4	Dag 6	Referensintervall
P-Na	146	148	147		133–146 mmol/l
P-K	1,7	1,7	2,4	3,9	3,4–4,9 mmol/l
P-kreatinin	82	91			<110 µmol/l
P-albumin	42				40–51 g/l
P-albuminkorrigerat kalcium 2,19					2,20–2,60 mmol/l
P-klorid		111			95–107 mmol/l
P-totalsockersyra		30			22–30 mmol/l
P-CK	43,0	37,1		0,9	<2,5 µkat/l
P-CKMB		44,0			<5,0 µg/l
P-LD	14,1	14,9			<6,5 µkat/l
P-glukos		4,0			<6,1 mmol/l
P-ASAT	3,4	3,01			<0,6 µkat/l
P-ALAT	2,35	2,51			<0,6 µkat/l
S-TSH	0,7				0,3–5 mU/l
U-Na			63*		mmol/l
U-K			6*		mmol/l

\* efter insatt amilorid

kom att patienten blivit utredd för liknande besvär under augusti 1998, inneiggande på medicinsk klinik i en annan stad. Enligt patienten hade man funnit rubbad saltbalans. Prov togs för bestämning av elektrolyter varvid lågt kalium uppmättes (Tabell I). Patienten lades in på sjukhus och var de närmaste dagarna helt besvärfri, trots ett extremt lågt plasmakaliumvärde. Hon behandlades med kalium per os utan effekt och fick sedan amilorid, varefter kaliumvärdet normaliserades.

Vid förnyad anamnesupptagning framgick att patienten ätit cirka 100 g »salta grodor» dagligen under flera år! Hade hon inte lyckats få tag på sitt favoritlakrits hade hon köpt något annat saltlakrits. Hon berättade också att hon under en halvårsång vistelse på Malta inte fått tag i lakritskonfekt och under den tidsperioden varit besvärfri.

Patienten skrevs ut tio dagar efter första kontakten med sjukhuset, och fick då beskedet att helt undvika lakrits. Blodtrycket vid utskrivningsdagen var 115/70. Vid ett polikliniskt återbesök åtta dagar efter utskrivningen var kaliumvärdet normalt, utan medicinering med vare sig amilorid eller kaliumtabletter. Vid telefonuppföljning av patienten efter cirka sex månader framgick att patienten slutat äta saltlakrits och under denna tidsperiod varit symptomfri.

### Kommentarer till fallet

Smärtan och ömheten i muskulaturen och det förhållandet att besvären varit periodiska talar för muskulär genes till besvären. Patienten hade påtagligt sänkta plasmanivåer av kalium, vilket med stor sannolikhet betingat hennes muskulära smärtor och den nedsatta muskelkraften [7]. Det är dock anmärkningsvärt att patientens besvär försvann under de dagar som förflöt från besöket på akutmottagningen till undersökningen av neurolog. Vid denna undersökning var muskelfunktionen helt normal trots kaliumvärde på 1,7 mmol/l. Det förelåg ett enzymutsläpp från muskulaturen, CK- och ASAT-förhöjning, och eftersom även ALAT var påtagligt förhöjt är det sannolikt att enzymutsläpp därtill skett från leverparenkymet. Man kan spekulera i om enzymläckaget orsakats av nekroser i vävnaderna eller om det förelegat en ökad permeabilitet i cellmembranen. Troligtvis har en kombination av detta förelegat, vilket tidigare har visats [8].

Genesen till patientens hypokalemi torde ha varit intaget av lakrits. Glycyrrhizinsyra påverkar bindningen av kortisol och aldosteron till mineralokortikoidreceptorerna (typ 2-receptorer) i njurarna [7]. Dessa receptorer har samma affinitet för kortisol som för al-

dosteron. Kortisolkoncentrationen i plasma är 100 till 1 000 gånger högre än aldosteronkoncentrationen, och följaktligen skulle man kunna förvänta sig att mineralokortikosteroidreceptorerna är maximalt stimulerade av kortisol. I verkligheten stimuleras njurarnas mineralokortikoidreceptorer enbart av aldosteron. Det hänger samman med att njurarna har rikliga mängder av det mikrosomala enzymet 11-betahydroxysteroiddehydrogenas som omvandlar

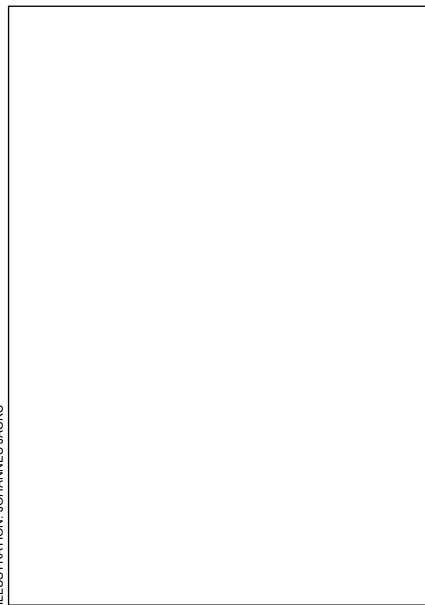


ILLUSTRATION: JOHANNES JACKS

allt kortisol till kortison, och därmed blir njurarnas mineralokortikoidreceptorer tillgängliga för aldosteron [9].

Glycyrrhizinsyra hämmar 11-betahydroxydehydrogenas [10], och följden blir att kortisol binds till mineralokortikoidreceptorerna, som stimuleras intensivt. Detta leder i sin tur till att natriumkanaler (ENaC) i njurens kortikala samlingsrör aktiveras maximalt [11], natrium återresorberas i utbyte mot kalium som utsöndras i urinen. Natriumkanalen blockeras av amilorid [12], och när patienten fick denna substans normaliserades kaliumnivån (Tabell I). Genetiska defekter i funktionen av 11-betahydroxydehydrogenas leder till samma bild och kallas »apparent mineral corticoid access»(AME)syndrom [9].

När patienten efterundersöktes hade hon upphört med lakritsintag, och därvid var kaliumnivån normal. Allt sammantaget är förenligt med att hennes besvär orsakats av regelbundet intag av lakritskonfekt. Periodiciteten i hennes besvär kan inte förklaras av en ojämn lakritskonsumtion. Patienten åt regelbundet lakrits även efter det att hon sökt för svaghet i benen. Således har symptomen kunnat gå i regress trots daglig konsumtion. Fallet belyser att det inte finns någon absolut parallellitet mellan

plasmanivån av kalium och muskulära symtom. Noterbart är att muskulaturen i underbenen var mest påverkad, och likartade fynd har beskrivits av andra, varvid tillståndet initialt uppfattats som Guillain-Barrés syndrom [8, 13].

Det är möjligt att skelettmuskulaturen kan påverkas av glycyrrhizinsyra på annat sätt än genom inverkan av hypokalemi. I ett fall med muskulära symtom betingade av lakrits har påvisats en total brist av enzymet myoadenylatdeaminas i skelettmuskulaturen [14]. Brist på myoadenylatdeaminas gör att AMP (adenosinmonofosfat) ackumuleras i cellen, vilket i sin tur resulterar i att produktionen av ATP (adenosintrifosfat) fördröjs. Effekten blir att muskeln fortare uttrötts [15].

En grov uppskattning av den årliga förbrukningen av lakritskonfekt i Sverige är cirka ett kilo per person (1991) [16]. Konsumtionen är dock inte jämnt fördelad i populationen. En studie på gymnasieelever i Nya Zeeland visade att 17 procent av pojkarna och 29 procent av flickorna åt lakritskonfekt varje vecka. En del av pojkarna (4,9 procent) åt över fem hekto per vecka och 5,9 procent av flickorna över två hekto per vecka [17].

Enligt fallrapporter kan så lite som ett dagligt intag av 3–5 gram lakrits ge upphov till elektrolytrubbningar och ödemtendens [18]. I en nyligen publicerad fallrapport från Umeå fann man att ett dagligt intag av 40–70 gram lakritskonfekt dagligen i cirka fyra månader gav upphov till en lakritsinducerad hypokalemi (2,3 mmol/l) samt livshotande torsade de pointes [19]. Vår patient uppgav att hon åt cirka 100 g lakrits per dygn, vilket är en hög konsumtion. Att döma av konsumtionsmönstret hos gymnasieelever i Nya Zeeland kan dock även en så hög konsumtion ske utan att individen upplever besvär. Sannolikt är det så att känsligheten för lakrits varierar mellan individer och att under vissa betingelser även små mängder lakrits kan ge upphov till hypokalemi. Kanske är enstaka individer utrustade med subtila varianter av enzymet 11-betahydroxydehydrogenas och speciellt känsliga för lakrits. Således finns det fog för att aktivt efterfråga lakritsanamnes vid handläggande av patienter med muskelsvaghet och muskelvärk och/eller hypokalemi. Förmodligen kan ibland lakritsintag bidra till hypokalemi vid behandling med diuretika.

### Referenser

1. Garland S. The herb and spice book. London: Frances Lincoln Publ, 1979.
2. Gibson MR. Glycyrrhiza in old and new perspectives. Lloydia 1978; 41: 348-54.
3. Dukes MNG, ed. Meylers side effect of drugs: an encyclopedia of adverse reactions

- and interactions. 11 ed. Amsterdam: Elsevier, 1988: 1020.
4. Teelucksingh S, Mackie AD, Burt D, McIntyre MA, Brett L, Edwards CR. Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid. *Lancet* 1990; 335: 1060-3.
  5. Kano T, Hashiguchi A, Nakamura M, Morioka T, Mishima M, Nakano M. A comparative study of transdermal 10 % lidokaine gel with and without glycyrrhetic acid monohephtalate disodium for pain reduction at venous cannulation. *Anesth Analg* 1992; 74: 535-8.
  6. Davis EA, Morris DJ. Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1991; 78: 1-6.
  7. Knochel JP. Rhabdomyolysis and effects of potassium deficiency on muscle structure and function. *Cardiovascular Medicine* 1978; 3: 247-61.
  8. Hayashi K, Hayashi R, Maruyama K, Yanagisawa N. Histopathologic and MRI findings in hypokalemic myopathy induced by glycyrrhizin. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 127-31.
  9. Walker BR, Edwards CR. Licorice-induced hypertension and syndromes of apparent mineralocorticoid excess. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 359-77.
  10. Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH, Edwards CR. Mineralcorticoid activity of licorice: 11-beta-hydroxysteroid(11B-OHSD) dehydrogenase activity comes of age. *Lancet* 1987; 2: 821-4.
  11. Alvarez de la Rosa D, Zhang P, Navay-Fejes-Toth A, Fejes-Toth G, Canessa CM. The serum and glucocorticoid kinase sgk increases the abundance of epithelial sodium channels in the plasmamembran of *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 1999; 31: 37834-9.
  12. Ciampolillo F, McCoy DE, Green RB, Karlsson KH, Dagenais A, Molday RS et al. Cell-specific expression of amiloride sensitive Na(+)-conducting ion channels in the kidney. *Am J Physiol* 1996; 271: 1303-15.
  13. Royston A, Prout BJ. Carbenoxolone-induced hypokalemia simulating Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 1976; 2: 150-1.
  14. Caradonna P, Gentiloni N, Servidei S, Perrone GA, Greco AV, Russo MA. Acute myopathy associated with chronic licorice-ingestion: Reversible loss of myoadenylate deaminase activity. *Ultrastruct Pathol* 1992; 16: 529-35.
  15. Sabina RL, Swain JL, Olanow CW, Bradley WG, Fishbein WN, Di Mauro S et al. Myoadenylate deaminase deficiency: Functional and metabolic abnormalities associated with disruption of the purine nucleotide cycle. *J Clin Invest* 1984; 73: 720-30.
  16. Andersson C, Störmer F, Reistad R, Alexander J. För mycket lakrits kan orsaka högt blodtryck hos känsliga personer. *Vår föda* 1995; 47: 15-21.
  17. Simpson FO, Currie IJ. Licorice consumption among high school students. *N Z Med J* 1982; 95: 31-3.
  18. Lai F, Arrigg F jr, Sabin TD. Licorice, snuff and hypokalemi. *N Engl J Med* 1980; 303: 463.
  19. Eriksson JW, Carlberg B, Hillörn V. Life-threatening ventricular tachycardia due to licorice-induced hypokalaemia. *J Intern Med* 1999; 245: 307-10.

## SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

### ■ TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. **90 kr.**

### ■ MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. **75 kr.**

### ■ VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. **95 kr.**

### ■ ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. **55 kr.**

### ■ LUNGCANCER

Kunskaperna om lungcancers biologi har ökat väsentligt på senare år, vilket innebär nya möjligheter för både prevention och behandling. Kombinationen av flera terapeutiska principer innebär bot, eller lindring, för fler patienter. Sex artiklar ger överblick över möjligheter och begränsningar med dagens terapimetoder. 36 sidor. **60 kr.**

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer                      ..... ex Missöden, misstag, missbruk  
 ..... ex Våld och aggressivitet              ..... ex Lungcancer  
 ..... ex Enligt min erfarenhet

Namn .....

Adress .....

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19