

Nadciśnienie tętnicze indukowane przez lukrecję

Hypertension induced by licorice

Wstęp

Rośliny lecznicze zawierające substancje farmakologicznie aktywne stosowane są w medycynie i ziołolecznictwie. Wiele z nich znajduje również zastosowanie w innych gałęziach przemysłu — kosmetycznym, tytoniowym, czy spożywczym. Niestety ich pozbawione kontroli przyjmowanie może ujawnić groźne dla zdrowia, a nawet życia działania niepożądane lub toksyczne. W niniejszym artykule przedstawiono skutki niekontrolowanego spożycia lukrecji, która przyjmowana w nadmiarze lub zbyt długo prowadzi do rozwoju między innymi nadciśnienia tętniczego.

Lukrecja gładka (*Glycyrrhiza glabra*) jest byliną należącą do rodziny bobowatych (*Fabaceae*), która w stanie dzikim występuje na terenie południowej Europy oraz południowo-zachodniej Azji [1]. Jest jedną z najstarszych roślin medycznych, której właściwości lecznicze były znane już w czasach starożytnych i cenione w Egipcie, Grecji, Rzymie oraz w medycynie chińskiej. Stosowano ją w infekcjach dróg oddechowych, chorobach przewodu pokarmowego, nerek i pęcherza moczowego [2–5].

Łacińska nazwa rośliny — *Glycyrrhiza* — wywodzi się od greckich wyrazów „glycos” — słodki i „rhiza” — korzeń. Słodkawy smak nadaje korzeniowi lukrecji jego główny składnik czynny — kwas glicyryzynowy (GA), który występuje w nim w postaci mieszaniny soli, głównie potasowej, wapniowej i magnezowej, zwanej glicyryzyną. Kwas glicyryzynowy jest substancją około 50 razy słodsza od sacharozy


i w zależności od gatunku, odmiany i warunków hodowli stanowi 2–25% suchej masy korzenia [6, 7].

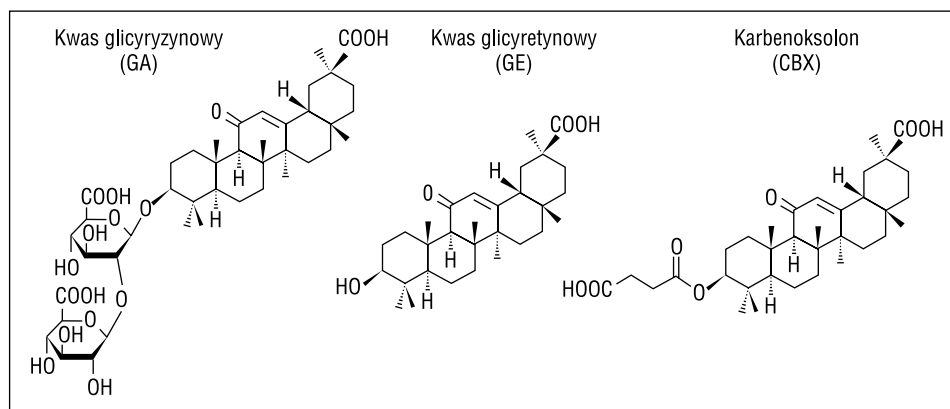
Z chemicznego punktu widzenia GA jest triterpenową saponiną zbudowaną z hydrofilowej części węglowodanowej — dimeru kwasu glukuronowego i lipofilnego aglikonu — kwasu glicyretynowego (GE), inaczej zwanego enoksolonem (ryc. 1). Zarówno GA, jak i GE wykazują działanie przeciwzapalne, przeciwrzodowe, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, immunomodulacyjne oraz hepatoprotekcyjne [2, 8–10]. Ze względu na tak szerokie spektrum aktywności biologicznej od wielu lat prowadzone są intensywne badania nad otrzymaniem syntetycznych analogów GA i GE, które charakteryzowałyby się lepszymi właściwościami farmakokinetycznymi, większą skutecznością działania i obniżoną toksycznością w stosunku do tradycyjnie stosowanych leków [6, 11–13]. W latach 60. ubiegłego stulecia na rynek europejski (m.in. w Wielkiej Brytanii) został wprowadzony karbenoksolon — CBX (ryc. 1), lek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwrzodowym, będący estrową pochodną kwasu glicyretynowego [11, 14–16].

Lukrecja w preparatach farmaceutycznych i produktach spożywczych

Z uwagi na aktywność biologiczną lukrecja gładka stosowana jest w przemyśle farmaceutycznym jako składnik różnego rodzaju suplementów diety, mieszanek ziołowych, herbatek, syropów oraz tabletek (tab. I). Ponadto ekstrakt z korzenia lukrecji stanowi częsty dodatek orientalnych mieszanek ziołowych, stosowanych między innymi w tradycyjnej medycynie chińskiej.

Adres do korespondencji: dr n. med. Ewa Tykarska
Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6, 60–780 Poznań
e-mail: etykarsk@ump.edu.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428–5851



Rycina 1. Wzory chemiczne kwasu glicyryzynowego (GA), kwasu glicyretynowego (GE) oraz karbenoksolonu (CBX)

Figure 1. Chemical structures of glycyrrhizic acid (GA), glycyrrhetic acid (GE) and carbenoxolone (CBX)

Tabela I. Wybrane preparaty zawierające lukrecję dostępne w aptekach bez recepty. Korzeń lukrecji — *Liquiriti radix*, ekstrakt z korzenia lukrecji — *Glycyrrhizae extractum crudum*

Table I. Selected formulations containing licorice available in pharmacies out of the counter. Licorice root — *Liquiriti radix*, licorice root extract — *Glycyrrhizae extractum crudum*

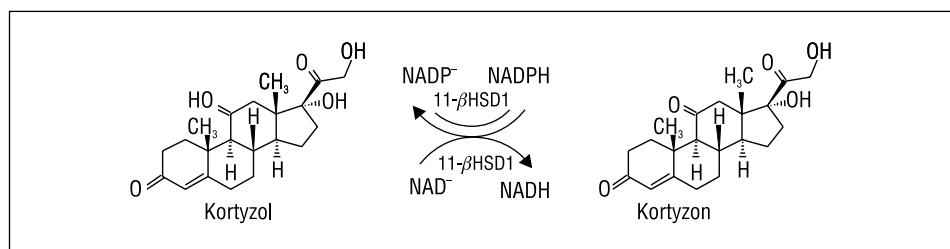
Nazwa preparatu	Postać farmaceutyczna	Producent	Zawartość lukrecji na 1 dawkę/postać	Wskazanie preparatu
Lukrecja	Kapsułki	Herbapol Kraków	0,220 g/sproszkowany korzeń lukrecji	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Gastrobonisan	Mieszanka ziołowa	Bonimed	2 g/korzeń lukrecji	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Gastro	Tabletki	ZF „Unia” Spółdzielnia pracy	0,15 g wyciąg z lukrecji gładkiej	Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
Iberogast	Płyn doustny	Steigerwald Arzneimittelwerk GMBH	20 kropli dla osoby dorosłej = 0,3 g ekstraktu z korzenia lukrecji	Stany zapalne przewodu pokarmowego
Pastyłki wykrztuśne	Pastyłki twarde	P.P.H. EWA S.A., POLSKA	0,01 g suchego wyciągu z korzenia lukrecji	Kaszel/stany zapalne dróg oddechowych
Tussispect	Drażetki	PZZ Herbapol S.A	0,06 g suchego wyciągu z lukrecji, 0,072 g sproszkowany korzeń	Kaszel/stany zapalne dróg oddechowych
Zioła wykrztuśne	Zioła do zaparzania	LABOFARM	0,4 g korzenia z lukrecji	Kaszel/stany zapalne dróg oddechowych
Pectobonisol	Płyn doustny	BONIMED	0,6 g nalewki z korzenia lukrecji dla osoby dorosłej	Kaszel/stany zapalne dróg oddechowych
Reumapapai	Kapsułki	Herbalmed	0,15 g ekstraktu z korzenia lukrecji	Suplement diety
Verdinfix	Zioła do zaparzania	US PHARMACIA WROCLAW	0,05 g korzenia z lukrecji	Suplement diety
Glavonoid	Kapsułki	KENAY	0,3 g ekstraktu z korzenia z lukrecji	Suplement diety
Humavit, ulga	Tabletki	Varia SP. Z O.O.	0,027 g ekstraktu z korzenia lukrecji	Suplement diety
Solgar Lukrecja, wyciąg z korzenia	Kapsułki	Solgar Polska SP. Z O.O.	0,25 g wyciąg z korzenia lukrecji, 0,225 g korzeń z lukrecji	Suplement diety

Ze względu na swoje działanie nawilżające bywa stosowana jako dodatek do kosmetyków. W latach 80. XX wieku prawie 80% zbieranej przemysłowo lukrecji było wykorzystywane jako dodatek do tytoniu [8].

W przemyśle spożywczym lukrecja (w postaci sproszkowanego korzenia, suchego wyciągu, ekstraktu czy soli amonowej kwasu glicyryzynowego) używana jest jako dodatek do różnego rodzaju przypraw

oraz substancja słodząca w wyrobach cukierniczych, napojach czy przetworach owocowych [7, 8].

Wykorzystanie lukrecji gładkiej w przemyśle spożywczym oraz jej obecność w składzie wielu preparatów ziołowych przekłada się bezpośrednio na statystykę spożycia lukrecji w społeczeństwie. Konsumpcja lukrecji jest zróżnicowana i w dużej mierze zależna od regionu zamieszkania. W krajach europejskich naj-



Rycina 2. Działanie dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej

Figure 2. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase activity

więcej lukrecji stosuje się jako dodatek do cukierków, które są popularne między innymi w Belgii [7], Holandii i w krajach skandynawskich. W Stanach Zjednoczonych ocenia się, że dzienne spożycie glicyryzyny zawiera się między 1,6 a 215 mg (0,027–3,6 mg/kg) na osobę, a średnie nie przekracza 2 mg [8].

Mechanizmy występowania działań niepożądanych i toksycznych lukrecji

Badania ostatnich lat udowodniły, że przyjmowanie glicyryzyny może prowadzić do wystąpienia zespołu objawów, zwanego pozornym nadmiarem mineralokortykoidów lub rzekomym hiperaldosteronizmem, obejmującego nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, hipokaliemię oraz zasadowicę metaboliczną [8]. Składnikiem lukrecji odpowiedzialnym za wzrost ciśnienia tętniczego jest kwas glicyryzynowy, a właściwie jego aglikon kwas glicyretynowy (GE), który powstaje w jelicie cienkim w wyniku hydrolitycznego rozkładu GA przez bakterie *Eubacterium sp.* [7, 17]. Kwas glicyretynowy, podobnie jak stosowany w leczeniu wrzodów żołądka karbenoksolon (CBX), jest inhibitorem dehydrogenazy 11 β -hydroksysteroidowej typu 2 (11 β -HSD2), 200–1000-krotnie silniejszym niż GA [18–21]. Dehydrogenaza 11 β -HSD jest enzymem odpowiedzialnym za wewnątrznarządową homeostazę kortyzolu i około 300 razy mniej aktywnego od niego kortyzonu [26]. Wyróżnia się dwie izoformy 11 β -HSD: typ 1 i typ 2. Obie formy są zróżnicowane pod względem ekspresji narządowej i powinowactwa do katalizowanych substratów. Izofорма 1, NADPH-zależna (11 β -HSD1), o wysokim powinowactwie do kortyzonu i niskim do kortyzolu występuje głównie w wątrobie i tkance tłuszczowej. *In vivo* wykazuje przede wszystkim aktywność reduktazy, warunkując odpowiednio wysokie stężenie aktywnego kortyzolu w tkankach zawierających receptory glikokortykosteroidowe (GR). Izofорма 2 (11 β -HSD2), o wysokim powinowac-

twie do kortyzolu, znajduje się głównie w nerkach, ale występuje również w jelicie grubym, śliniankach płucach, trzustce i gonadach. Wykazuje wyłącznie NAD⁺-zależną aktywność dehydrogenazy, utleniając kortyzol do kortyzonu (ryc. 2), chroniąc tkanki z receptorami mineralokortykosteroidowymi (MR) przed działaniem kortyzolu [22]. Kortyzol, w przeciwieństwie do kortyzonu, ma podobną jak aldosteron zdolność aktywacji receptorów MR, jednak jest obecny w organizmie w 100–1000 razy wyższym stężeniu niż aldosteron [21].

Zablokowanie enzymu 11 β -HSD2 przez kwas glicyretynowy czy karbenoksolon skutkuje aktywacją receptorów MR przez kortyzol, z ominięciem kontroli przez układ renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) [23]. Klinicznie istotne zahamowanie działania enzymu 11 β -HSD2 w nerkach prowadzi do efektów podobnych jak w przypadku pierwotnego hiperaldosteronizmu, jednak odbywa się to przy zahamowaniu układu RAA (niska aktywność reninowa osocza, niskie stężenie aldosteronu). Mamy więc do czynienia z nabytym stanem pozornego nadmiaru mineralokortykosteroidów (AME, *apparent mineralocorticoid excess*). Rzadko spotykana postać pierwotna AME związana z wrodzonym niedoborem 11 β -HSD2 jest spowodowana inaktywującymi mutacjami genu *HSD11B2* znajdującego się na chromosomie 16 i ujawnia się w dzieciństwie (AME I) lub u młodych dorosłych (AME II). Lżejsze defekty funkcji enzymu mogą mieć istotne znaczenie w etiologii nadciśnienia tętniczego pierwotnego [22]. Nie można wykluczyć, że osobnicza wrażliwość na lukrecję jest związana również wyjściową aktywnością enzymu 11 β -HSD2.

Postuluje się również, że poza mechanizmem nerkowym nadmiar aktywnych postaci glikokortykosteroidów prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego poprzez zmniejszenie produkcji tlenku azotu przez śródbłonek, w wyniku między innymi zmniejszenia ekspresji genu śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (iNOS) [24–26].

Spożywanie produktów zawierających lukrecję w przypadku stosowania farmakoterapii wiąże się

również z niebezpieczeństwem wystąpienia różnego typu interakcji lekowych oraz nasilenia lub nieco odmiennego profilu działań niepożądanych typowych dla tego zioła. Lukrecja przyjmowana razem z diuretykami tiazydowymi i pętlowymi, sulfonamidami lub prednizolonem addytywnie nasila utratę jonów potasu, co może prowadzić do hipokaliemii z jej groźnymi następstwami. W tym samym mechanizmie lukrecja zwiększa ryzyko toksycznego działania glikozydów naparstnicy. Przyjmowanie lukrecji w trakcie terapii warfaryną nasila działanie tej ostatniej, powodując zwiększone zagrożenie powikłaniami krwotocznymi. Należy wspomnieć, że wyciąg z lukrecji gładkiej, poprzez zahamowanie aktywności różnych izoform cytochromu P450 spowalnia metabolizm wielu leków, co w rezultacie może doprowadzić do ujawnienia się toksycznego efektu zbyt dużej dawki lub nasilenia działań niepożądanych [27, 28].

Obraz kliniczny i diagnostyka

W piśmiennictwie znajdziemy wiele kazuistycznych opisów nadciśnienia tętniczego, hipokaliemii, obrzęków związanych z przyjmowaniem lukrecji. Poniżej są przedstawione pokrótce dwa z nich.

U 35-letniej kobiety, przyjmującej doustnie środki antykoncepcyjne, leczonej z powodu nadciśnienia tętniczego diuretykiem tiazydowym, stwierdzono obrzęki obwodowe oraz hipokaliemię (stężenie potasu w surowicy wynosiło 2,2 mmol/l). Mimo odstawienia diuretyku oraz suplementacji potasu, wpiętej doustnej, następnie dożyłnej, obserwowano pogłębienie hipokaliemii (K^+ — 1,5 mmol/l). Wyniki badań diagnostycznych, w tym obniżone stężenie aldosteronu, sugerowały, że pacjentka przyjmuje dodatkowo mineralokortykosteroidy. Uzupełniony po uzyskaniu wyników badań laboratoryjnych szczegółowy wywiad wykazał, że prawdopodobną przyczyną obserwowanych zaburzeń jest GA zawarty w gumie o smaku lukrecji, codziennie żutej przez pacjentkę w liczbie 3 paczek (dobowa dawka GA — ok. 50 mg). Trzy tygodnie po zaprzestaniu żucia gumy ustąpiły obrzęki, ciśnienie tętnicze obniżyło się do średnich wartości 110/80 mm Hg, a stężenie potasu wynosiło 4,2 mmol/l [29].

Inny opis dotyczy 49-letniej kobiety, hospitalizowanej w celu diagnostyki ciężkiego nadciśnienia tętniczego (ciśnienie tętnicze ok. 180/100 mm Hg) oraz hipokaliemii (K^+ — 2,6 mmol/l). Mimo wdrożonej terapii hipotensyjnej oraz suplementacji potasu nie uzyskano poprawy w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego, jak i normalizacji kaliemii. Stężenie aldosteronu w surowicy było obniżone. Przełomem

okazało się dopiero uzyskanie po kolejnych 8 miesiącach dodatkowej informacji z wywiadu z pacjentką, która przyznała, że zjada 30–40 ciastek Pontefract Cake tygodniowo (Pontefract Cake są tradycyjnymi angielskimi ciastkami zawierającymi lukrecję gładką). Po ich odstawieniu i kontynuowaniu farmakoterapii wyniki badań pacjentki wróciły do normy [30].

To co łączy wiele z opisywanych przypadków to po pierwsze potencjalna szkodliwość lukrecji już w dawkach uznawanych za bezpieczne (osobnicza wrażliwość), po drugie kluczowa rola dobrze zebranego wywiadu w zdiagnozowaniu przyczyn obserwowanych zaburzeń. W Polsce lukrecja jest stosunkowo mało znana i rozpowszechniona, stąd tak ważna jest lekarska czujność diagnostyczna i znajomość potencjalnych jej źródeł w diecie. Potwierdzenie rozpoznania lub w przypadku ujemnego lub niejasnego wywiadu, podejrzenie przyjmowania przez pacjenta preparatów zawierających lukrecję może zostać wysunięte na podstawie badań diagnostycznych. W badaniach laboratoryjnych typowe są zasadowica, hipokaliemia, niska aktywność reninowa osocza, prawidłowe (przy dolnej granicy normy) lub obniżone stężenie aldosteronu w surowicy, prawidłowe stężenie kortyzolu przy zwiększonym stężeniu jego niezwiązanych metabolitów w moczu oraz zwiększonym stosunku metabolitów kortyzolu do metabolitów kortyzonu w moczu [31]. W przypadku zaprzestania przyjmowania lukrecji aktywność 11β -HSD2 może być obniżona jeszcze przez kolejne 1–2 tygodnie [31, 32], a normalizacja funkcji i regulacji układu RAA następuje nawet po 2–4 miesiącach [32].

Podsumowanie

Lukrecja gładka stanowi składnik wielu preparatów dostępnych bez recepty [18]. Dzięki obecności związków czynnych, w tym GA i GE, jej właściwości wykorzystywane są w leczeniu wielu schorzeń, w szczególności chorób dróg oddechowych czy wrzodów przewodu pokarmowego [5, 8]. Lukrecja gładka wykorzystywana jest również w innych gałęziach przemysłu: spożywczym, kosmetycznym czy tytoniowym, jako środek łagodzący dym papierosowy [33]. Niestety, poza efektami leczniczymi w przypadku lukrecji, a dokładniej GA i jego składowej GE, udowodniono także wiele działań niepożądanych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, obrzęki obwodowe, hipokaliemia, zasadowica metaboliczna (tzw. pozorny nadmiar mineralokortykosteroidów, AME), jak również wykryto kilka istotnych interakcji lekowych [27, 28]. Podobne działania niepożądane wywołuje karbenoksolon [21, 34]

będący syntetyczną pochodną GE, stosowany w leczeniu choroby wrzodowej [14]. Podstawą zdiagnozowania przyczyn obserwowanych nieprawidłowości klinicznych i laboratoryjnych jest diagnostyczna czujność i dobrze zebrany wywiad z pacjentem. Stąd tak ważna jest z jednej strony dla lekarza znajomość produktów będących źródłem lukrecji, możliwych interakcji, oraz obrazu klinicznego AME i jego przyczyn, z drugiej wyraźne ostrzeżenie nabywców produktów zawierających lukrecję o zagrożeniu występowaniem istotnych działań niepożądanych w przypadku przyjmowania zbyt długiego oraz w nadmiarze — w szczególności u osób już chorych na nadciśnienie tętnicze.

U większości zdrowych klinicznie istotne efekty można obserwować zwykle, gdy spożycie przekracza 400 mg/dobę [35]. Biorąc pod uwagę możliwą osobniczą wrażliwość nawet na małe dawki glicyryzyny, wpływ długości trwania spożycia oraz możliwe interakcje z lekami i ziołami, trudno jednoznacznie określić całkowicie bezpieczne dawki lukrecji. Według Komitetu Ekspertów do Spraw Dodatków do Żywności (JECFA, *The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) akceptowalna ilość spożytego (ADI, *acceptable daily intake*) kwasu glicyryzynowego nie powinna przekraczać 100 mg/dobę (co odpowiada np. ok. 60–70 g korzenia lukrecji lub 75 g cukierków z lukrecją), jednak żadne formalne decyzje dotyczące dopuszczalnej dziennej dawki nie zostały podjęte (WHO 2005) [36].

Piśmiennictwo

- Ożarnowski A. Farmakodynamika surowców roślinnych. WPLiS; 1960.
- Fiore C., Eisenhut M., Ragazzi E., Zanchin G., Armanini D. A history of the therapeutic use of liquorice in Europe. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 99: 317–324.
- Davis E.A., Morris D.J. Medicinal uses of licorice through the millennia: the good and plenty of it. *Mol. Cell Endocrinol.* 1991; 78: 1–6.
- Olukoga A., Donaldson D. Historical perspectives on health. The history of liquorice: the plant, its extract, cultivation, commercialisation and etymology. *J. R. Soc. Promot. Health* 1998; 118: 300–304.
- Kaur R., Kaur H.P. Glycyrrhiza glabra: A phytopharmacological review. *International Journal of pharmaceutical sciences and research.* *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2013; 4: 2470–2407.
- Baltina L.A. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. *Curr. Med. Chem.* 2003; 10: 155–171.
- Fenwick G.R., Lutomski J., Nieman C. Liquorice, Glycyrrhiza glabra L. — Composition, uses and analysis. *Food Chem.* 1990; 38: 119–143.
- Isbrucker R.A., Burdock G.A. Risk and safety assessment on the consumption of Licorice root (*Glycyrrhiza* sp.), its extract and powder as a food ingredient, with emphasis on the pharmacology and toxicology of glycyrrhizin. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2006; 46: 167–192.
- Tykarcka E., Czarczyńska-Goślińska B., Lulek J. Kwas glicyryzynowy i glicyretynowy w nowoczesnej technologii farmaceutycznej. *Czas Aptek.* 2012; 19: 43–49.
- Tykarcka E., Czarczyńska-Goślińska B., Lulek J. Stary czy nowy lek? Nowe spojrzenie na zastosowania farmakologiczne kwasu 18 β -glicyryzynowego i jego aglikonu. *Czas Aptek.* 2014; 21: 47–54.
- Dehpour A.R., Zolfaghari M.E., Samadian T., Kobarfard F., Faizi M., Assari M. Antiulcer activities of liquorice and its derivatives in experimental gastric lesion induced by ibuprofen in rats. *Int. J. Pharm.* 1995; 119: 133–138.
- Kang L., Li X., Chen C., Wang F. Research progress on structure modification and biological activity of 18 β -Glycyrrhetic acid. *Curr. Opin. Complement Altern. Med.* 2014; 1: 34–44.
- Du D., Yan J., Ren J. i wsp. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of glycyrrhizin derivatives as potent high-mobility group box-1 inhibitors with anti-heart-failure activity in vivo. *J. Med. Chem.* 2013; 56: 97–108.
- Brown H.M., Christie B.G.B., Colin-Jones E. i wsp. Glycyrrhetic acid hydrogen succinate (disodium salt). A new anti-inflammatory compound. *Lancet* 1959; 274: 492–493.
- Baker M.E. Licorice and enzymes other than 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: an evolutionary perspective. *Steroids* 1994; 59: 136–141.
- Calabrò A., Orsini B., Milani S., Psilogenis M., Surrenti C. Effects of sulglycotide on endogenous prostaglandin synthesis in human antral mucosa. *Pharmacol. Res. Off J. Ital. Pharmacol. Soc.* 1992; 26: 403–407.
- Akao T., Akao T., Kobashi K. Glycyrrhizin stimulates growth of *Eubacterium* sp. strain GLH, a human intestinal anaerobe. *Appl. Environ. Microbiol.* 1988; 54: 2027–2030.
- Omar H.R., Komarova I., El-Ghonemi M. i wsp. Licorice abuse: time to send a warning message. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2012; 3: 125–138.
- Ferrari P., Lovati E., Frey F.J. The role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 241–248.
- Seckl J.R., Benediktsson R., Lindsay R.S., Brown R.W. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1995; 55: 447–455.
- Gomez-Sanchez E.P., Gomez-Sanchez C.E. Central hypertensinogenic effects of glycyrrhizic acid and carbenoxolone. *Am. J. Physiol.* 1992; 263: E1125–1130.
- Kosicka F.G.K. Rola glikokortykosteroidów w etiologii nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2010; 14: 208–215.
- Al-Dujaili E.A., Kenyon C.J., Nicol M.R., Mason J.I. Liquorice and glycyrrhetic acid increase DHEA and deoxycorticosterone levels in vivo and in vitro by inhibiting adrenal SUL2A1 activity. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011; 336: 102–109.
- Whitworth J.A., Schyvens C.G., Zhang Y., Andrews M.C., Mangos G.J., Kelly J.J. The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1035–1043.
- Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 10043–10047.
- Drew P.D., Chavis J.A. Inhibition of microglial cell activation by cortisol. *Brain Res. Bull.* 2000; 52: 391–396.
- Tovar R.T., Petzel R.M. Herbal toxicity. *Dis. Mon.* 2009; 55: 592–641.

28. Pyrzanowska J., Piechal A., Blecharz-Klin K., Widy-Tyszkiewicz E. Interakcje leków roślinnych stosowanych w chorobach układu pokarmowego. *Herba. Pol.* 2006; 52: 75–96.
29. De Klerk G.J., Nieuwenhuis M.G., Beutler J.J. Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *BMJ* 1997; 314: 731–732.
30. Dellow E.L., Unwin R.J., Honour J.W. Pontefract cakes can be bad for you: refractory hypertension and liquorice excess. *Nephrol. Dial. Transplant. Off Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc.-Eur. Ren. Assoc.* 1999; 14: 218–220.
31. Farese R.V., Biglieri E.G., Shackleton C.H., Irony I., Gomez-Fontes R. Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1223–1227.
32. Epstein M.T., Espiner E.A., Donald R.A., Hughes H. Effect of eating liquorice on the renin-angiotensin aldosterone axis in normal subjects. *Br. Med. J.* 1977; 1: 488–490.
33. Carmines E.L., Lemus R., Gaworski C.L. Toxicologic evaluation of licorice extract as a cigarette ingredient. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* 2005; 43: 1303–1322.
34. Kojodjojo P., Kanagaratnam P., Segal O.R., Hussain W., Peters N.S. The effects of carbenoxolone on human myocardial conduction: a tool to investigate the role of gap junctional uncoupling in human arrhythmogenesis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1242–1249.
35. Sontia B., Mooney J., Gaudet L., Touyz R.M. Pseudohyperaldosteronism, liquorice, and hypertension. *J. Clin. Hypertens. Greenwich Conn.* 2008; 10: 153–157.
36. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization. Evaluation of certain food additives. *World Health Organ Tech. Rep. Ser.* 2005; 928: 1–156.