

Hypertensie door consumptie van drop en zoethoutthee

H. Boganen, K. van Hee en H.G.L.M. Grundmeijer

- In Nederland wordt veel drop gegeten (jaarlijks gemiddeld 2 kg per persoon) en wint zoethoutthee-consumptie aan populariteit. Het effect van het in deze middelen aanwezige glycyrrhizine op de bloeddruk is vanuit de pathofysiologie eerder beschreven.
- In een literatuurstudie werd nagegaan wat het kwantitatieve effect was van de consumptie van deze producten op de bloeddruk. In *PubMed* en *Embase* stonden 7 publicaties, alle van kortetermijnstudies.
- Deze studies lieten zien dat een inname van meer dan 95 mg glycyrrhetinezuur per dag een stijging van de bloeddruk teweegbracht.
- Als praktische richtlijn voor de dagelijkse dropconsumptie lijkt een aanvaardbare dagelijkse inname van 9,5 mg glycyrrhetinezuur per dag een reële waarde. Voor drop zou dit een maximumconsumptie van ongeveer 10-30 g (2-5 dropjes) per dag betekenen, en voor zoethoutthee een half kopje per dag.
- Bij de diagnostiek van hypertensie moet rekening worden gehouden met zoethoutthee- en dropconsumptie.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:2825-8

Consumptie van drop en zoethoutthee wordt beschouwd als mogelijke oorzaak van hypertensie. In Nederland is het dropgebruik een factor van betekenis: er wordt per jaar 32 miljoen kg drop geconsumeerd. Dat betekent dat iedere Nederlander per jaar gemiddeld 2 kg drop eet. Van zoethoutthee is niet bekend hoeveel er jaarlijks van wordt geconsumeerd, maar de theesoort wint aan populariteit.¹

In de laatste standaard 'Hoge bloeddruk' van het Nederlands Huisartsen Genootschap werd de consumptie van drop in de anamnese opgenomen. In de standaard 'Cardio-vasculair risicomanagement' is dat niet meer het geval. Het is onduidelijk in hoeverre artsen bij de diagnostiek van hypertensie in de praktijk rekening moeten houden met eventueel gebruik van drop en zoethoutthee.

GLYCYRRHIZINE

Voor de typische smaak van drop is de stof glycyrrhizine verantwoordelijk. Dit is een zoetstof die 30-50 keer zo zoet is als suiker, maar die niet schadelijk is voor de tanden. Deze zoetstof komt uit de zoethoutwortel, een wortel van de zoethoutstruik *Glycyrrhiza glabra* (vlinderbloemfamilie). Naast bestanddeel in drop is glycyrrhizine ook een essentieel bestanddeel in zoethoutthee. Verder wordt glycyrrhizine ook toegevoegd aan medicijnen (om de bittere smaak te maske-

ren), de alcoholische dranken ouzo en pernod, tabak (als smaakverbeteraar), kauwgom, hoestdrank en keelpastilles (www.food-info.net/nl/national/ww-drop.htm).¹ In drop zit ongeveer 100 mg glycyrrhizine per 100 g, terwijl in zoethoutthee in droge vorm gemiddeld 2000 mg glycyrrhizine per 100 g is verwerkt.

Andere bestanddelen van drop zijn arabische gom (hars uit de acaciaboom) of, tegenwoordig, gemodificeerd zetmeel, die zorgen voor de 'gommigheid' van de drop, suiker (30-60%), koolstof of caramels om de van nature bruinige en ietwat doorzichtige drop donkerder te kleuren, en geur- en smaakstoffen, al dan niet synthetisch (eucalyptus, honing, anijs). Meestal wordt aan drop nog wat zout toegevoegd.

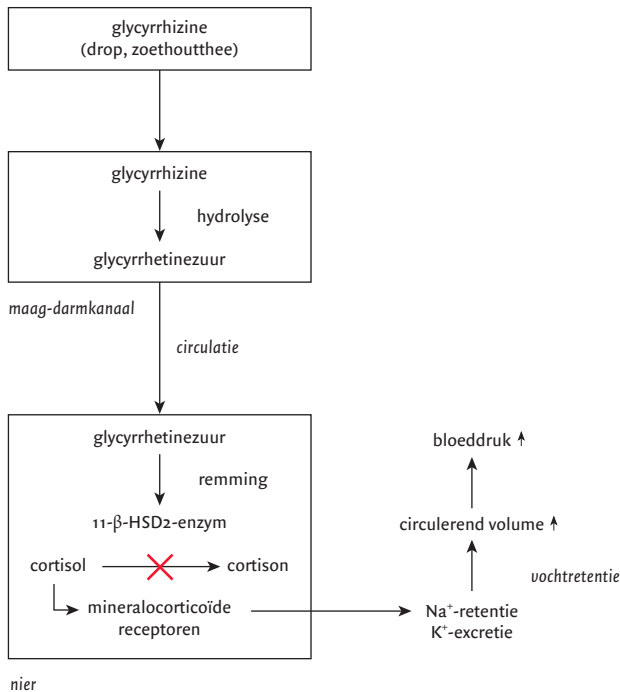
Farmacologie. Glycyrrhizine wordt in het maag-darmkanaal door hydrolyse omgezet in glycyrrhetinezuur,^{2,3} dat vervolgens in de bloedbaan wordt opgenomen. In de nieren remt dit zuur het enzym 11- β -hydroxysteroiddehydrogenase type 2 (11- β -HSD2) dat verantwoordelijk is voor de omzetting van cortisol in cortison. Daardoor stijgt de concentratie van het vrije cortisol in de nieren. Cortisol heeft een stimulerend effect op de mineralocorticoidreceptoren, hetgeen resulteert in natriumretentie en kaliumexcretie (figuur).⁴ Door de natriumretentie wordt er meer water vastgehouden, waardoor het circulatoire volume stijgt. Dit effect wordt gedeeltelijk gecompenseerd door een onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronstelsel (RAAS).⁵

Kliniek. Het klinische beeld dat als gevolg van de cortisolverhoging in de nieren ontstaat, wordt ook wel pseudo-hyperaldosteronisme genoemd en lijkt erg op het autosomaal recessief overervende ziektebeeld van schijnbare mineralocorticoidovermaat ('apparent mineralocorticoid excess').⁶ Kenmerken van (pseudo)hyperaldosteronisme zijn:

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Huisartsgeneeskunde, Divisie Klinische Methoden en Public Health, Meibergdreef 15, 1105 AZ Amsterdam.

Hr. drs. ir. H. Boganen, scheikundig technoloog en medisch student; hr. drs. ir. K. van Hee, levensmiddelentechnoloog en medisch student; hr. dr. H.G.L.M. Grundmeijer, huisarts.

Correspondentieadres: hr. dr. H.G.L.M. Grundmeijer (h.g.grundmeijer@amc.uva.nl).



Het effect van glycyrrhizine in drop en zoethoutthee na consumptie: glycyrrhizine wordt na inname middels hydrolyse in het maag-darmkanaal omgezet in glycyrrhetinezuur. Vervolgens bereikt het glycyrrhetinezuur via de bloedcirculatie de nieren, waar het door remming van het enzym 11-β-hydroxysteroiddehydrogenase type 2 (11-β-HSD2) de omzetting van cortisol naar cortison doet afnemen. Hierdoor stijgt de cortisolconcentratie (lokaal) en worden de mineralocorticoidreceptoren in de nieren geactiveerd. Dit leidt tot een elektrolytverschuiving met als gevolg natriumretentie en kaliumexcretie. Door de natriumretentie wordt er meer water vastgehouden en stijgt het circulatoire volume. Dit bloeddrukstijgend effect wordt gedeeltelijk gecompenseerd door een onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS): door het toegenomen circulatoire volume stijgt de nierperfusie, waardoor de renineconcentratie daalt en de activiteit van het RAAS-systeem vermindert. Dit zorgt compensatoir voor vermindering van de natriumretentie en de vasoconstrictie en gaat daarmee de bloeddrukstijging (gedeeltelijk) tegen (niet in de figuur getoond).

natriumretentie, hypokaliëmie en verlaagde renine- en aldosteronconcentraties.

Het feit dat er meestal ook zout in drop verwerkt is, zou mogelijk een rol kunnen spelen bij het effect van dropconsumptie op de bloeddruk. Zoete drop bevat per 100 g ongeveer 200 mg natrium, zoute drop maar 150 mg (www.voedingswaardetabel.nl/voedingswaarde/?q=D&vw=vm). Men zou juist in zoute drop een hoger natriumgehalte verwachten. Echter, zoute drop bevat minder suiker, waardoor het zout duidelijker te proeven is (www.food-info.net/nl/natio

nal/ww-drop.htm). De samenhang tussen zoutgebruik en hoogte van de bloeddruk is in diverse trials grondig onderzocht.⁷ Bij normotensieve personen werd een gemiddelde systolische bloeddrukstijging van 2,3 mmHg gemeten na inname van 2300 mg natrium verspreid over 24 uur.⁷ Bij een consumptie van 200 g drop per dag (circa 400 mg zout bevattend) zou de bloeddrukstijging als gevolg van de zoutinname ongeveer 0,4 mmHg bedragen. De bijdrage van het zout in drop aan de bloeddrukstijging lijkt hiermee verwaarloosbaar.

LITERATUURONDERZOEK

Methodie. Wij voerden een literatuuronderzoek uit door in PubMed en Embase te zoeken op de termen ‘liquorice’, ‘hypertension’, ‘bloodpressure’, ‘glycyrrhetic acid’ en ‘dose-response’. Alleen prospectieve studies die tussen 1985-2007 werden gepubliceerd, werden geselecteerd. Om de gegevens over de dosis-effectrelatie te onderzoeken, lieten wij casusstudies en studies met een looptijd van minder dan 7 dagen buiten beschouwing. Met behulp van de ‘Science citation index’ werd nagegaan of er nog meer publicaties waren.

Resultaten. Het zoeken leverde 7 studies op waarin het effect van glycyrrhetinezuurinname op de bloeddruk onderzocht was (tabel 1). In 4 studies kregen de proefpersonen drop,^{8 9 12 14} in de andere glycyrrhetinezuursupplementen. Er werd 1 studie met placebo uitgevoerd.¹¹ In de andere studies vormden de proefpersonen hun eigen controle. In 4 studies werd een significant effect van glycyrrhetinezuur op de bloeddruk gezien.⁸⁻¹¹ In de andere 3 studies werden geen bloeddrukstijgingen gerapporteerd, maar wel elektrolytverschuivingen, zoals natriumretentie en hypokaliëmie, die duiden op pseudohyperaldosteronisme.

In 1 studie werd opgemerkt dat de vrouwelijke proefpersonen een verhoogde gevoeligheid voor glycyrrhetinezuur vertoonden: in de vrouwelijke populatie werden grotere dalingen van de plasmaconcentraties van kalium en aldosteron en een lagere activiteit van het plasmarenine gemeten dan in de mannelijke.¹¹ Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat vrouwen een tragere darmmotiliteit hebben dan mannen, waardoor de heropname van glycyrrhetinezuur via de enterohepatische kringloop verhoogd is.²

Een andere studie toonde bij personen met een pre-existente hypertensie een grotere bloeddrukstijging na inname van glycyrrhizine dan bij normotensieve personen.⁸ Tussen deze beide groepen werden geen onderlinge verschillen gevonden qua cortisol-cortisonratio in de urine of absolute daling van de plasmarenineactiviteit. Het verschil in gevoeligheid voor glycyrrhetinezuur tussen deze groepen kan dus niet worden verklaard door een verhoogde remming van het enzym 11-β-HSD2 of door een verminderde compensatie door het RAAS in de hypertensieve groep. Waardoor dit wel wordt veroorzaakt, is onbekend.

TABEL 1. Effect van verschillende glycyrrhetinezuurdoses op de systolische bloeddruk in geselecteerde studies*

1e auteur, jaar	n	glycyrrhetine- zuur; totale dosis (in mg) per dag	studieduur (in dagen)	gemiddelde systolische bloeddrukstijging in mmHg ten opzichte van een controlegroep (95%-BI)				
				7 dagen	14 dagen	p	28 dagen	p
Sigurjonsdottir, 2003 ⁸	25 (normotensief)†	150	28	–	4,2 (1,5-6,9)	0,006	5,6 (2,5-8,7)	0,003
	11 (hypertensief)†	150	28	–	9,8 (5,8-13,8)	0,002	12,4 (9,4-15,4)	0,0006
Sigurjonsdottir, 2001 ⁹	24	75	28	–	3,1 (-3,3-9,5)	ns	1,9 (-4,7-8,5)	ns
	30	270	28	–	5,2 (0,7-9,7)	0,00087	5,4 (0,1-10,7)	0,0002
	10	540	14	–	14,4 (4,8-24,0)	0,003	–	–
Ferrari, 2001 ¹⁰	20	500	7	11,0 (5,4-16,6)	–	–	–	< 0,001
Van Gelderen, 2000 ¹¹	9	31-47‡	70	–	-4,0 (-12,3-4,3)	ns	0,0 (-8,0-8,0)	ns
	8	63-95‡	70	–	-4,0 (-13,3-5,3)	ns	2,0 (-7,0-11,0)	ns
	10	126-184‡	70	–	3,0 (-4,9-10,9)	ns	9,0 (2,4-15,6)	0,018
Bernardi, 1994 ^{12§}	6	62	28	–	–	ns	–	ns
	6	124	28	–	–	ns	–	ns
	6	217	28	–	–	ns	–	ns
	6	465	28	–	–	ns	–	ns
MacKenzie, 1990 ¹³	10	500	7	–	–	ns	–	ns
Stewart, 1987 ¹⁴	7	331	10	–	–	ns	–	ns

ns = niet significant.

*Eén van de studies was placebogecontroleerd.¹¹ In 4 studies werd drop gebruikt.^{8 9 12 14}

†Studie naar het verschil in effect van glycyrrhetinezuur op de bloeddruk tussen hypertensieve and normotensieve deelnemers.

‡Glycyrrhetinezuur was gerapporteerd per kg lichaamsgewicht. De totale dosis werd bepaald aan de hand van de range van het gewicht van de bestudeerde groep.

§In deze studie werd alleen de gemiddelde arteriële bloeddruk gerapporteerd. Er werden geen significante veranderingen in de bloeddruk gemeten.

Bij de twee hoogste doseringen werd een significante daling van de plasmarenineactiviteit en de aldosteronconcentratie gerapporteerd.

||Er werden geen absolute waarden van bloeddruk gerapporteerd. Er werden geen significante veranderingen in de bloeddruk gemeten. Wel werd een significante verhoging van de plasmanatriumconcentratie en een verhoogde urinekaliumconcentratie gerapporteerd.

Er is weinig bekend over de reversibiliteit van het bloeddrukstijgende effect wanneer met de consumptie van drop en zoethoutthee wordt gestopt. In 1 van de bestudeerde studies herstelde de bloeddruk 4 weken na het beëindigen van de glycyrrhizine-inname; in een andere studie werd herstel na een periode van 6 maanden beschreven.^{8 15} De halfwaardetijd van glycyrrhetinezuur is in de orde van grootte van uren en draagt dus niet bij aan het begrip van de reversibiliteit.²

BESCHOUWING

Het kwantitatieve onderzoek naar het effect van drop- en zoethouttheeconsumptie op de bloeddruk is beperkt. De uitgevoerde studies zijn klein en het effect van langdurige consumptie (langer dan 2 maanden) is niet onderzocht. Op grond hiervan kan men geen zwaarwegende conclusies en adviezen formuleren.

Aanvaardbare dagelijks inname. De 7 geïncludeerde studies lieten echter geen effect op de bloeddruk zien bij een inname van glycyrrhetinezuur van minder dan 95 mg per dag. Als houvast zou men dit als een aanvaardbare dagelijkse inname voor een gezond persoon kunnen beschouwen. Bij

mensen met risicofactoren als hypertensie en een vertraagde darmmotiliteit zou een lagere aanvaardbare dagelijkse inname gehanteerd moeten worden om invloed op de bloeddruk uit te sluiten. Om te corrigeren voor intermenselijke variatie wordt de aanvaardbare dagelijkse inname in de praktijk veiligheidsshalve vaak verlaagd met een factor 10. Dit zou voor glycyrrhetinezuur betekenen dat men per dag niet meer dan 9,5 mg zou mogen nuttigen. Deze aanvaardbare dagelijkse inname komt overeen met eerder gepubliceerde waarden.^{11 16}

Wat deze voorgestelde aanvaardbare dagelijkse inname in de praktijk betekent voor de drop- en zoethouttheeconsumptie is weergegeven in tabel 2. Dat zou bijvoorbeeld betekenen dat men per dag 10-30 g drop (2-5 dropjes) en een half kopje zoethoutthee kan consumeren zonder dat dit een bloeddrukstijging veroorzaakt. Dit is lager dan de aanvaardbare dagelijkse inname die het Voedingscentrum hanteert, maar waarbij de extra veiligheidsmarge voor mensen met een verhoogde gevoeligheid niet ingecalculeerd is (www.voedingscentrum.nl/voedingscentrum/Public/Dynamisch/voedselveiligheid/natuurlijke+gifstoffen/in+drop+%28glycyrrhizine%29/).

TABEL 2. Aanvaardbare dagelijkse inname van verschillende dropsoorten, gebaseerd op een aanvaardbare dagelijkse inname van glycyrrhetinezuur van 9,5 mg/dag

soort drop	glycyrrhetine-zuurgehalte (mg/kg of mg/l)*	aanvaardbare dagelijkse inname (g/dag of ml/dag)
mild zoute drop	801	12
zoete drop	1259	8
dubbelzoute drop	343	29
zoethoutthee gemiddeld†	143	70

* Bron glycyrrhetinezuur(GA-)gehalte: Venco consumentenservice, 10 november 2004.

† Het is niet exact bekend hoeveel glycyrrhizine er bij het trekken van zoethoutthee achterblijft. Er is uitgegaan van de gemiddelde waarde zoals vermeld op de website van het Voedingscentrum (www.voedingscentrum.nl).

CONCLUSIE

Overmatig zoethoutthee- en dropgebruik kan tot een relevante bloeddrukstijging leiden. De voorgestelde aanvaardbare dagelijkse inname van 9,5 mg glycyrrhetinezuur per dag lijkt een veilige richtlijn om een bloeddrukstijging te voorkomen. Bij de diagnostiek van hypertensie moet rekening worden gehouden met zoethoutthee- en dropconsumptie. Naast de anamnese kan laboratoriumonderzoek (op natriumretentie, hypokaliëmie en verlaagde renine- en aldosteronconcentraties) informatie verschaffen over overmatig gebruik van glycyrrhizine. Het effect op de bloeddruk is na het stoppen met de consumptie reversibel, maar gegevens over de termijn waarop het oorspronkelijke bloeddruk-niveau weer wordt bereikt, zijn niet eenduidig.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 9 mei 2007

Literatuur

- Brouwers AJBW, Meulen J van der. 'Drophypertensie'; ook door zoethoutthee. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001;145:744-7.
- Ploeger B, Mensinga T, Sips A, Deerenberg C, Meulenbelt J, DeJongh J. A population physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model for the inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity by glycyrrhetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;170:46-55.

- Krähenbühl S, Hasler F, Frey BM, Frey FJ, Brenneisen R, Krapf R. Kinetics and dynamics of orally 18 beta-glycyrrhetic acid in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:581-5.
- Ferrari P, Lovati E, Frey FJ. The role of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *J Hypertens.* 2000;18:241-8.
- Bowmer CJ, Yates MS. Drugs and the renal system. In: Crowe L, editor. *Integrated pharmacology.* Edinburgh: Mosby; 2002. p. 343-60.
- Uum SH van. Licorice and hypertension. *Neth J Med.* 2005;63:119-20.
- Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2 Suppl):643S-51S.
- Sigurjonsdottir HA, Manhem K, Axelson M, Wallerstedt S. Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 beta-HSD by licorice. *J Hum Hypertens.* 2003;17:125-31.
- Sigurjonsdottir HA, Franzson L, Manhem K, Ragnarsson J, Sigurdsson G, Wallerstedt S. Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship. *J Hum Hypertens.* 2001;15:549-52.
- Ferrari P, Sansonnens A, Dick B, Frey FJ. In vivo 11 beta-HSD-2 activity: variability, salt sensitivity and effect of licorice. *Hypertension.* 2001;38:1330-6.
- Gelderden CEM van, Bijlsma JA, Dokkum W van, Savelkoul TJ. Glycyrrhizic acid: the assessment of a no effect level. *Hum Exp Toxicol.* 2000;19:434-9.
- Bernardi M, D'Intino PE, Trevisani F, Cantelli-Forti G, Raggi MA, Turchetto E, et al. Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers. *Life Sci.* 1994;55:863-72.
- MacKenzie MA, Hoefnagels WH, Jansen RW, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The influence of glycyrrhetic acid on plasma cortisol and cortisone in healthy young volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:1637-43.
- Stewart PM, Wallace AM, Valentino R, Burt D, Shackleton CH, Edwards CR. Mineralocorticoid activity of licorice: 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet.* 1987;2(8563):821-4.
- Heikens J, Fliers E, Endert E, Ackermans M, Montfrans G van. Licorice-induced hypertension – a new understanding of an old disease: case report and brief review. *Neth J Med.* 1995;47:230-4.
- Störmer FC, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in licorice-evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol.* 1993;31:303-12.

Abstract

Hypertension due to licorice and licorice tea consumption

- Compared to other countries, licorice consumption in the Netherlands is very high; on average it is 2 kg per person annually. Also licorice tea is growing in popularity. Both products contain glycyrrhizin. The pathophysiological mechanism of the effect of glycyrrhizin was described earlier.
 - In a literature study, the quantitative effect of licorice consumption on blood pressure was evaluated. An Internet search on PubMed and Embase revealed 7 publications, all of which short-term studies.
 - These studies showed that a daily consumption of glycyrrhetic acid of 95 mg or more caused an increase in blood pressure.
 - A practical guideline for an acceptable daily intake of glycyrrhetic acid seems to be 9.5 mg a day. This means no more than 10-30 g licorice and no more than half a cup of licorice tea a day.
 - On diagnosing hypertension, the effects of licorice and licorice tea consumption on blood pressure should be kept in mind.
- Ned Tijdschr Geneeskd.* 2007;151:2825-8