

RIJKSINSTITUUT VOOR
VOLKSGEZONDHEID EN MILIEU
BILTHOVEN

Rapportnr. 348801004

**Onderzoek naar de effecten van verschillende doseringen
glycyrrhizine bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers**

J.A. Bijlsma*, P. van Vloten†, C.E.M. van Gelderen,
Tj.T. Mensinga, H.A. Mout, L.H. Elvers,
F.X.R. van Leeuwen, A.A.M. Stolker, L.A. van Ginkel,
C.W.N. Looman**, P.J. v.d. Maas**, H.A. Koomans*,
T.J.F. Savelkoul

maart 1996

* Academisch Ziekenhuis Utrecht

** Erasmus Universiteit Rotterdam

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming en de Directie Voeding en Veiligheid van Producten in het kader van project nr. 348801.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbus 1, 3720 BA, Bilthoven,
tel. 030-2749111, fax 030-2742971

VERZENDLIJST

- 1-5 Hoofdinspecteur Gezondheidsbescherming
- 6-10 Directie Voeding en Veiligheid en Produkten
- 11 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
- 12 Depot van Nederlandse publikaties en Nederlandse bibliografie
- 13 Directie RIVM
- 14 Prof.dr.ir.D. Kromhout
- 15 Dr.ir.G. de Mik
- 16 Dr.ir.H.J.G.M. Derks
- 17 Dr.J. Meulenbelt
- 18 Drs.I. de Vries
- 19-31 Auteurs
- 32-33 Bibliotheek RIVM
- 34 Bureau Rapportenregistratie
- 35 Bureau Voorlichting en Public Relations, Stafbureau Directie
- 36-56 Reserve Bureau Rapportenbeheer
- 57-60 Reserve

WOORD VOORAF

Voor u ligt het verslag van een onderzoek naar het "no effect level" voor de dagelijkse inname van glycyrrhizine, een belangrijk bestanddeel van drop en veel andere voedings- en genotmiddelen. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Hoofdinspectie Gezondheidsbescherming en de Directie Voeding en Veiligheid van Producten van het toenmalige Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, aansluitend op eerder dierexperimenteel onderzoek, dat beoogde dezelfde vraagstelling te beantwoorden. Het onderzoek is uitgevoerd door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, met een bescheiden inbreng van het instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg van de Erasmus Universiteit. De betrokkenheid van het laatstgenoemde instituut was het gevolg van de omstandigheid dat de jeugdarts Piet van Vloten al vele jaren een bijzondere belangstelling had voor de mogelijke gevaren voor de volksgezondheid van dropgebruik. In dit voorwoord willen wij de bijzondere rol van Piet van Vloten bij dit onderzoek graag onder de aandacht brengen.

Piet van Vloten, gedurende vele jaren huisarts in Utrecht en daarna jeugdarts te Haarlem, had vastgesteld dat sommige vrouwelijke scholieren een naar zijn oordeel wel erg hoge dropconsumptie vertoonden, waarbij hij zich afvroeg of dat uit gezondheidkundig oogpunt verantwoord was. Hij raakte zo geboeid door dit vraagstuk dat hij besloot met de VUT te gaan om al zijn tijd daaraan te besteden. Hij nam daartoe contact op met het instituut Maatschappelijke Gezondheidszorg van de EUR, waar hij een uitvoerig literatuuronderzoek verrichtte en een klein epidemiologisch proefonderzoek bij apothekersassistenten in opleiding. Toen bleek dat het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum van het RIVM een gedegen interventiestudie bij vrijwilligers voorbereidde, leek dit de ideale kans om de hele vraagstelling nu eens grondig aan te pakken. Hij kreeg daartoe een zogeheten "nulaanstelling" bij het RIVM en begon met grote ijver een pilot-onderzoek op te zetten en uit te voeren, waarbij het voor hem af en toe wel even wennen was aan de daarbij vereiste strakke methodologische regels. Met indrukwekkende volharding bracht hij het proefonderzoek tot een goed einde, terwijl hij intussen bij zijn woning een hele tuin aanlegde met allerlei varianten van de zoethout-plant, waar het glycyrrhizine uit wordt gewonnen. De resultaten van het onderzoek ordende hij samen met zijn vrouw Mia. Na de afronding van het proefonderzoek werd in overleg met de opdrachtgever besloten tot een vervolgonderzoek waarbij lagere dosis glycyrrhizine gedurende langere tijd werden toegediend aan vrouwen, die in het pilot-onderzoek gevoeliger bleken voor deze stof dan mannen. Het was de bedoeling dat de resultaten van dit onderzoek, tezamen met zijn eerdere werk, tot een proefschrift zouden leiden. Dit heeft helaas niet zo mogen zijn. Reeds tijdens de bewerking van de resultaten van de pilot-studie openbaarde zich een ernstige ziekte. Na een zware operatie is hij toch weer verder gegaan met de verzameling van de resultaten, toen de ziekte

waar hij altijd al bang voor was, wederom de kop opstak.

Na Piet's overlijden heeft de bewerking van de gegevens en de afronding van dit rapport een aanzienlijke vertraging opgelopen, niet alleen door capaciteitsgebrek bij het NVIC, maar zeker ook omdat de drijvende kracht van Piet hierbij was weggevallen. Veel later dan in onze bedoeling lag doen we echter hierbij onze belofte gestand dat Piet's werk af zou komen. Het zou hem een groot genoegen hebben gedaan om zijn vermoeden te zien bevestigd dat de aanvaardbare dagelijkse inname van glycyrrhizinezuur waarschijnlijk lager is dan vaak aangenomen en dat de hoge consumptie van drop door sommige vrouwelijke tieners inderdaad ongewenste effecten kan hebben.

We denken geheel in de geest van Piet te handelen wanneer we dit rapport opdragen aan zijn echtgenote Mia van Vloten, die hem in de moeilijke jaren steeds heeft gesteund bij de voortgang van zijn wetenschappelijke werk.

Paul van der Maas

Jean Savelkoul

INHOUDSOPGAVE

	<u>Blz.</u>
Verzendlijst	2
Woord vooraf	3
Inhoudsopgave	5
Abstract	7
Samenvatting	8
1. Inleiding	9
2. Materiaal en methoden	11
2.1. Materiaal	11
2.1.1. Studiepopulatie	11
2.1.2. Glycyrrhizine	11
2.2. Methoden	11
2.2.1. Studieprotocol	11
2.2.2. Studieopzet	12
2.2.3. Uitvoering van de studie	12
2.2.4. Laboratoriumbepalingen	14
2.2.5. Dataverwerking	16
3. Resultaten	18
3.1. Vrijwilligers	18
3.2. Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma	18
3.3. Gewicht	19
3.4. Bloeddruk	19
3.5. Hormonen	20
3.5.1. Plasma renine activiteit	20
3.5.2. Plasma aldosteron concentratie	20
3.5.3. Plasma atriaal natriuretisch peptide	20
3.6. Electrolyten in urine	21
3.7. Electrolyten in plasma	21
3.8. Klachtenlogboeken	22
3.9. Eetdagboekjes	23

4. Discussie	24
5. Conclusie	29
Literatuur	30
Schema's 1 - 3	33
Bijlagen	
A. Voedingsrestricties met betrekking tot glycyrrhizine-houdende produkten	35
B. Structuurformules glycyrrhizine en glycyrrhetinezuur	36
C. Onderzoekschema	37
D. Feitelijke dosering glycyrrhizine	38
E. Bladzijde uit klachtenlogboek	39
F. Bladzijde uit eetdagboekjes	40
G. Formulier informed consent	41
H. Keuringsformulier	42
Tabellen 1 - 17	51
Figuren 1 - 8	73

Abstract

In order to define a "no effect level" for glycyrrhizin, a double-blind, randomized controlled study was conducted in 39 healthy female volunteers. They took a daily dosage of either 0, 1, 2 or 4 mg glycyrrhizin per kg bodyweight for a period of 8 weeks. The dosages and the preference for female volunteers were based on a previous pilot study. The following parameters were studied: bodyweight, blood pressure, plasma electrolytes, 24 hour urinary excretion of electrolytes, plasma renin activity, plasma aldosterone concentration, plasma atrial natriuretic peptide concentration and plasma glycyrrhetic acid concentration. The participants kept a journal of complaints and diet. Effects were observed in the highest dosage group only (4 mg glycyrrhizin per kg bodyweight). These concerned volume expansion on the one hand and changes in plasma electrolyte concentration on the other. Volume expansion during intake of glycyrrhizin was indicated by suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system and weight gain. Besides, atrial natriuretic peptide concentration decreased after discontinuation of glycyrrhizin intake. The changes in electrolyte concentration concerned a decline in plasma potassium concentration and a rise in plasma bicarbonate concentration during glycyrrhizin intake. Based on this study, the "no effect level" for glycyrrhizin is concluded to be 2 mg per kg bodyweight.

SAMENVATTING

Teneinde een "no effect level" voor glycyrrhizine vast te stellen, werd een dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 39 gezonde vrouwelijke vrijwilligers. Gedurende 8 weken werd glycyrrhizine in een dosis van 0, 1, 2 of 4 mg per kg lichaamsgewicht ingenomen. De doseringen en de keus voor vrouwelijke deelnemers waren gebaseerd op een voorafgaand pilot onderzoek. De volgende parameters werden bestudeerd: gewicht, bloeddruk, electrolyten concentratie in plasma, 24-uurs excretie van electrolyten in urine, plasma renine activiteit, plasma aldosteron concentratie, atriaal natriuretisch peptide concentratie en de concentratie van glycyrrhetinezuur in plasma. De deelnemers hielden een klachtenlogboek en eetdagboekjes bij. Alleen in de hoogste dosisgroep van 4 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht werden effecten waargenomen. Deze betroffen volume expansie enerzijds en veranderingen in plasma electrolyten anderzijds. De volume expansie tijdens glycyrrhizine-inname kwam tot uiting in suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem en toename van gewicht. Tevens daalde de atriaal natriuretisch peptide-concentratie na het staken van de glycyrrhizine-inname. De electrolytveranderingen betroffen daling van plasma kalium en stijging van plasma bicarbonaat-concentratie tijdens de glycyrrhizine-inname. Op grond van deze gegevens kan een "no effect level" van 2 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht per dag worden afgeleid.

1. INLEIDING

In de literatuur worden geregeld intoxicaties met glycyrrhizine beschreven (Blachley 1980, Lai 1980, Cereda 1983, Haberer 1984, Nielsen 1984, Farese 1991, Rosseel 1993). Glycyrrhizine is afkomstig uit zoethoutwortel-extract (*succus liquiritiae*) en vindt toepassing als smaakstof onder andere in drop, tabaksartikelen, waaronder pruimtabak, alcoholische- en niet-alcoholische dranken, kauwgom, chocolade, hoestpastilles, keelpastilles en mondverfrissers (Spinks 1990, Stormer 1993). Het glycyrrhizinegehalte van in Nederland verkrijgbare drop bedraagt naar schatting 0.16 % (Hoofd Inspectie Levensmiddelen 1988); voor het Verenigd Koninkrijk en Duitsland bedraagt dit 0.20 % (Spinks 1990, Stormer 1993).

De consumptie van glycyrrhizine bevattende producten in Nederland is bijzonder groot. Eventuele consequenties betreffende het chronisch gebruik van glycyrrhizine voor de volksgezondheid zijn onvoldoende bekend. In de Verenigde Staten kreeg glycyrrhizine in 1985 de status "generally recognized as safe" (GRAS), waarbij aan het gehalte aan glycyrrhizine in voedings- en genotmiddelen per produkt een maximum werd gesteld (Federal Register 1983). In Nederland gaf het Voorlichtingsbureau voor de Voeding in 1988 het advies om niet meer dan 200 mg glycyrrhizine per dag te consumeren. In 1993, deed de Nordic Council de aanbeveling de dagelijkse inname van 100 mg glycyrrhizine niet te overschrijden.

Overmatige consumptie van glycyrrhizine veroorzaakt symptomen van mineralocorticoïd excess, te weten natriumretentie, hypokaliëmie, metabole alkalose, oedeem, hypertensie en suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem. Een verandering van het cortisol metabolisme in de nier is verantwoordelijk voor genoemde symptomen. Cortisol heeft dezelfde affiniteit voor de mineralocorticoïd receptor (aldosteron receptor) als aldosteron en komt in veel hogere concentratie dan aldosteron voor. In de nier, wordt cortisol echter omgezet in cortison door het enzym 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11-beta-OHSD), dat in tegenstelling tot cortisol geen affiniteit heeft voor de mineralocorticoïd receptor (zie Schema 1, pag. 33). De aanwezigheid van het enzym 11-beta-OHSD in de nier beschermt derhalve de mineralocorticoïd receptor tegen cortisol (Ulick 1979, Funder 1988, Edwards 1988, Farese 1991). Consumptie van glycyrrhizine bewerkstelligt, via de metabool glycyrrhetinezuur, dat het enzym 11-beta-OHSD wordt geremd. Het resultaat is dat cortisol in de nier niet meer in voldoende mate wordt gemetaboliseerd tot cortison, waardoor de mineralocorticoïd receptor wordt gestimuleerd door cortisol (zie Schema 2, pag. 33). Stimulatie van de mineralocorticoïd receptor leidt tot een verhoogde natriumretentie gepaard gaande met een toename van het extracellulaire vloeistof volume (zie Schema 3, pag. 34). Als gevolg daarvan wordt het renine-angiotensine-aldosteron systeem onderdrukt en stijgt plasma atriaal natriuretisch peptide. Stimulatie van de mineralocorticoïd receptor leidt

daarnaast tot een verhoogde uitscheiding van kalium en H^+ , leidend tot een daling van plasma kalium en een toename van plasma bicarbonaat.

De kinetiek van glycyrrhizine kan bestudeerd worden middels de bepaling van de concentratie van glycyrrhetinezuur in plasma (van Vloten 1989, Yamamura 1992, Stormer 1993). Glycyrrhetinezuur wordt gevormd door zure hydrolyse van glycyrrhizine. Aangenomen wordt dat de omzetting van glycyrrhizine in glycyrrhetinezuur plaatsvindt door bacteriën in het maagdarmkanaal (Hattori 1983, Akao 1994).

Bij chronisch gebruik van glycyrrhizine treden reeds effecten op bij relatief lage doses (Schmorenberg-Schoorl 1963, 130 mg; Epstein 1977a, 50 mg; Rosseel 1993, 48 mg). De minimum hoeveelheid glycyrrhizine die klinische symptomen veroorzaakt, staat niet vast. Wel is bekend dat er grote inter-individuele variatie in de gevoeligheid voor glycyrrhizine bestaat (Stormer 1993).

Het doel van dit onderzoek was een "no effect level" voor glycyrrhizine vast te stellen. In het voorgaande pilot-onderzoek bleek glycyrrhizine in doseringen van 400 mg en 800 mg per dag biologische effecten te hebben en bleken vrouwen gevoeliger voor de effecten van glycyrrhizine dan mannen (van Vloten 1989). In het voorliggende gecontroleerde onderzoek bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers werden de effecten van glycyrrhizine in doseringen variërend van 55 mg (1 mg/kg lichaamsgewicht) per dag tot 340 mg (4 mg/kg lichaamsgewicht) per dag onderzocht.

2. MATERIAAL EN METHODEN

2.1. Materiaal

2.1.1. Studiepopulatie

Deelnemers aan het onderzoek werden geworven door een oproep onder Utrechtse vrouwelijke studenten. Als vrijwilligers kwamen in aanmerking gezonde vrouwen van 18 tot 40 jaar met een gewicht tussen de 50 en 90 kg. Exclusiecriteria waren gebruik van orale anticonceptie, zwangerschap, borstvoeding en een plasma kalium onder de 3.5 mmol/l. Voorwaarde voor deelname was voorts dat gedurende het onderzoek niet gerookt mocht worden en geen alcohol, geneesmiddelen of "drugs" gebruikt mochten worden. Vrijwilligers konden deelnemen wanneer aan deze criteria voldaan werd en zij medisch goedgekeurd werden. De medische keuring en inclusie in de onderzoekspopulatie vonden plaats in de 2 maanden voorafgaand aan het onderzoek. Voor de medische keuring werd een standaard anamnese en onderzoek formulier gebruikt (zie bijlage H). In de keuring was inbegrepen een electrocardiogram en bloedonderzoek (hemoglobine, hematocriet, leucocyten met differentiatie, thrombocyten, electrolyten en nierfunctie). Zevenenveertig vrijwilligers konden worden opgenomen in het onderzoek en gerandomiseerd worden. Acht van hen besloten na randomisatie, maar vóór de start van het onderzoek, niet deel te nemen. Er werd niet opnieuw gerandomiseerd. Het onderzoek startte derhalve met 39 vrijwilligers.

2.1.2. Glycyrrhizine

Glycyrrhizine werd toegediend als glycyrrhizinezuur ammoniumzout (Fluka A.G., Buchs, Zwitserland). De grondstof bevatte 95,0% glycyrrhizic acid ammoniumsalt en 5.0% water (restas <0.1%). Glycyrrhizine werd verstrekt in de vorm van capsules. Placebo's werden in identieke capsules verstrekt. De kinetiek van glycyrrhizine werd bestudeerd aan de hand van de concentratie van glycyrrhetinezuur in plasma (formules zie bijlage B).

2.2. Methoden

2.2.1. Studieprotocol

Het studieprotocol was door de Commissie Wetenschappelijk Onderzoek bij Mensen van het Academisch Ziekenhuis Utrecht goedgekeurd. Alvorens aan het onderzoek deel te nemen, werd door de vrijwilligers een verklaring van "informed consent" getekend, (zie bijlage G).

2.2.2. Studieopzet

Het betrof een gerandomiseerd dubbelblind gecontroleerd onderzoek bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers. De duur van het onderzoek was 12 weken. De deelnemers werden verdeeld over 4 subgroepen. Na een inlooperperiode van 2 weken werd vanaf dag 0 gedurende 56 dagen per subgroep een vaste dosis glycyrrhizine ingenomen. Na staken van glycyrrhizine volgde er een uitlooperperiode van 14 dagen. Onderzocht werden de effecten van 4 doseringen glycyrrhizine (0, 1, 2 en 4 mg per kg lichaamsgewicht).

2.2.3. Uitvoering van de studie

Randomisatie

De randomisatie-procedure werd uitgevoerd door de apotheker. De deelnemers werden gerandomiseerd in 4 dosisgroepen: dosisgroep 0, dosisgroep 1, dosisgroep 2 en dosisgroep 4 (zie onder). Deze dosisgroepen werden vervolgens verdeeld over 4 startgroepen, zodanig dat elke startgroep bestond uit fracties van elk van de 4 dosisgroepen. De eerste en tweede startgroepen begonnen op achtereenvolgende dagen met het onderzoek, de derde en vierde startgroepen begonnen eveneens op achtereenvolgende dagen, één week later. De dagelijkse dosering van glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht was respectievelijk 0 mg (dosisgroep 0), 1 mg (dosisgroep 1), 2 mg (dosisgroep 2) en 4 mg (dosisgroep 4). De deelnemers werden ingedeeld in gewichtsklassen van 10 kg in de range van 50 kg tot 90 kg. Per gewichtsklasse werd de dosering glycyrrhizine berekend op het mediane gewicht van deze klasse. De feitelijke doseringen zijn af te lezen in bijlage D.

Glycyrrhizine

Glycyrrhizine werd in de vorm van capsules toegediend. De capsules werden gemaakt door de apotheek van het Academisch ziekenhuis Utrecht (drs P. Nauta). In de controlegroep werden placebo capsules verstrekt en bij de doseringen van 1 mg/kg en 2 mg/kg werden glycyrrhizine capsules aangevuld met placebo capsules. Iedere deelnemer kreeg zo eenzelfde aantal capsules. De capsules werden op een vast tijdstip ingenomen met water, koffie of thee, vóór 9 uur 's ochtends, na het ontbijt.

Dieet

De deelnemers werden door de dietiste geïnstrueerd zich te onthouden van voedingsmiddelen die glycyrrhizine bevatten, zoals aangegeven in bijlage A. Soortgelijke produkten die naar drop of salmiak smaken, mochten ook niet gebruikt worden. Tijdens het onderzoek mocht geen alcohol gebruikt worden. Er waren geen andere restricties en de deelnemers waren vrij hun normale eetpatroon aan te houden. De dietiste begeleidde de deelnemers tijdens het gehele onderzoek.

Anamnese en lichamelijk onderzoek

Vanaf het begin van glycyrrhizine toediening (dag 0) werden de vrijwilligers wekelijks gezien (zie bijlage C). Bij deze gelegenheid werd gevraagd naar mogelijke bijwerkingen. Bloeddruk en gewicht werden gemeten en nagegaan werd of er oedeem was opgetreden. De bloeddruk werd met een automatische bloeddrukmeter (Datascope 2100) viermaal met korte tussenpozen gemeten in zittende houding aan de linker arm. Bloeddruk en gewicht werden gemeten volgens de door het NVIC gehanteerde "standard operating procedures" (SOP nr NVIC/003, "Het meten van de bloeddruk bij proefpersonen m.b.v. een automatische bloeddrukmeter" en SOP nr NVIC/007, "Het wegen van proefpersonen").

Bloedafname

Bloedafname geschiedde volgens de door het NVIC gehanteerde "standard operating procedure" (SOP nr NVIC/001, "Bloedafname bij proefpersonen"). De opvang van bloedmonsters voor de bepaling van glycyrrhetinezuur vond plaats volgens de door het Laboratorium voor Analytisch Residu-onderzoek (ARO) gehanteerde "standard operating procedure" (SOP nr ARO/331, "Bepaling van glycyrrhetinezuur") zoals beschreven door Somers (1995). Deze bloedmonsters werden opgevangen in gehepariniseerde polystyreenbuizen (12 ml). Na centrifugeren werd het plasma overgepipetteerd in polypropyleenbuizen (6 ml) en bewaard tot analysedatum bij - 20 °C. Bloedafname voor plasma renine activiteit, plasma aldosteron concentratie en plasma atriaal natriuretisch peptide werd verricht in zittende houding, nadat de proefpersoon gedurende een periode van ongeveer 15 minuten tot rust gekomen was. Bloedmonsters voor plasma renine activiteit werden opgevangen in op ijs gekoelde EDTA buizen, bloedmonsters voor plasma aldosteron concentratie in glazen buizen en bloedmonsters voor atriaal natriuretisch peptide (ANP) in op ijs gekoelde EDTA buizen, waaraan aprotinine was toegevoegd. Het bloed voor bepaling van plasma renine activiteit en ANP werd direct op ijs gezet en vervolgens gecentrifugeerd bij 4 °C; het plasma werd ingevroren bij - 20 °C. Bloedmonsters voor aldosteron werden na stolling gecentrifugeerd en het serum werd ingevroren bij - 20 °C.

Op de eerste dag van de inname van glycyrrhizine (dag 0) werd op de tijdstippen $t = 0, 1, 2, 4$, en 8 uur na inname van de capsules en vervolgens na 1, 3, 7, 10, 14, 28, 42, 56, 59 en 70 dagen een bloedmonster afgenomen voor de bepaling van de concentratie van glycyrrhetinezuur. Bloedmonsters voor biochemie (natrium, kalium, chloor, bicarbonaat en calcium) werden op dag 0, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63 en 70 afgenomen. Bloedmonsters voor plasma renine activiteit en plasma aldosteron concentratie op dag 0, 14, 28, 42, 56 en 70 en bloedmonsters voor atriaal natriuretisch peptide op dag 56 en 70. Met uitzondering van enkele bloedafnamen op dag 0 voor glycyrrhetinezuur werden alle bloedafnamen verricht tussen 8.00 en 11.00 uur 's ochtends.

Verzamelen van 24-uurs urine

Het verzamelen van 24-uurs urine geschiedde volgens de door het NVIC gehanteerde "standard operating procedure" (SOP nr NVIC/004, "Verzamelen van 24-uurs urine bij proefpersonen -poliklinisch"). Met een tweewekelijks interval werd eenmaal 24-uurs urine verzameld. De 24-uurs verzamelingen werden afgesloten op dag 0, 14, 28, 42, 56 en 70. In de urine werden natrium, kalium en creatinine bepaald.

Klachtenlogboek

De deelnemers hielden dagelijks een klachtenlogboek bij. Van 18 voorgedrukte klachten moest dagelijks worden aangegeven in welke mate deze waren opgetreden. Gekozen kon worden tussen "afwezig", "licht", "matig" en "ernstig". Andere klachten en opmerkingen konden worden genoteerd onderaan de bladzijde. Ter illustratie is een pagina uit het dagelijkse klachtenlogboek bijgevoegd (bijlage E). Klachtenlogboeken werden wekelijks ingeleverd (zie bijlage C).

Eetdagboekjes

Gedurende het onderzoek werden met regelmaat eetdagboekjes ingevuld. Dit gebeurde gedurende 3 dagen per 2 weken: in de tweede week van de inlooperperiode (week -1), in week 2, 4, 6 en 8 van glycyrrhizine inname en in de tweede week van de uitlooperperiode (week 10), telkens op donderdag, vrijdag en zaterdag. In een eetdagboekje werd door de deelnemers per dag aangegeven welke voedingsmiddelen en welke hoeveelheden men gegeten en gedronken had. Toegevoegd zoutgebruik werd genoteerd in de rubriek opmerkingen. Ter illustratie zijn enkele pagina's uit een eetdagboekje bijgevoegd (bijlage F).

Criteria om het onderzoek te staken

Criteria om deelname aan het onderzoek te beëindigen waren diastolische bloeddruk boven 95 mm Hg, systolische bloeddruk boven 150 mm Hg, perifere oedemen en hypokaliaemie (plasma kalium onder 3.0 mmol/l). Voorts waren de deelnemers vrij om op elk gewenst moment het onderzoek zonder opgaaf van redenen te onderbreken.

2.2.4. Laboratoriumbepalingen

Glycyrrhetinezuur

De concentratie van het glycyrrhetinezuur in het plasma werd bepaald door het Laboratorium voor Analytisch Residu-onderzoek (ARO) van het RIVM (dr L.A. van Ginkel). De analyse werd uitgevoerd volgens een door het ARO gehanteerde "standard operating procedure" (SOP nr ARO/331, "De bepaling van glycyrrhetinezuur"). Voor de kwantitatieve bepaling van glycyrrhetinezuur in plasma werd gebruik gemaakt van een hoge-druk vloeistof-chromatografische methode (HPLC). Na denaturatie van de plasma eiwitten door toevoegen

van ureum werd glycyrrhetinezuur uit het plasma geëxtraheerd met een op ion-paring gebaseerde vaste-fase extractiemethode. Het glycyrrhetinezuur werd van plasma componenten gescheiden met isocratische hoge-druk vloeistofchromatografie. Glycyrrhetinezuur werd aangetoond met UV-detectie bij een golflengte van 248 nm. De detectielimiet voor deze methode is 0.23 mg/l en de bepaalbaarheidsgrens 0.38 mg/l. De extractieopbrengsten (gemiddelden_(n=15) ± S.D.) voor de concentraties 0.36, 0.9 en 1.8 mg/l waren respectievelijk 78% ± 39%, 71% ± 17% en 86% ± 10%. Daarbij werd op ieder concentratieniveau de extractieopbrengst op drie verschillende dagen in vijfvoud gemeten (Somers 1995).

Biochemie

De routine laboratorium bepalingen werden verricht in het Klinisch Chemisch Laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Utrecht (dr W. Kortlandt). Dit betrof in serum natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, calcium (totaal calcium) en in urine natrium, kalium en creatinine. De bepalingen werden verricht op de dag van ontvangst van bloed- of urinemonsters.

Hormonen

Plasma renine activiteit en plasma aldosteron concentratie werden bepaald bij de Unit Teratologie, Endocrinologie en Perinatale Screening van het RIVM (L.H. Elvers). Alle monsters werden verzameld en gelijktijdig geanalyseerd. Voor de bepaling van de plasma renine activiteit werd de SB-REN-2 angiotensine I radioimmunoassay kit (CIS Bio International, Frankrijk) gebruikt. Enzymincubatie bedroeg 120 min. in plaats van de door de fabrikant aangegeven 90 min. Voor het overige is de door de fabrikant aangegeven procedure gevolgd. De sensitiviteit van de bepaling bedraagt volgens opgave van de fabrikant 0.2 ± 0.04 ng/ml. Variatiecoëfficiënten: intra-assay: 7.5%; inter-assay: 8.1%. Aldosteron in serum werd bepaald met behulp van een radioimmunoassay, de Coat-A-Count Aldosterone kit (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA), volgens voorschrift van de fabrikant. De sensitiviteit van de bepaling bedraagt volgens opgave van de fabrikant 0.046 nmol/l. Variatiecoëfficiënten: intra-assay: 5%; inter-assay: 7%.

De bepaling van het ANP (radioimmunoassay) werd verricht in het Laboratorium voor Nefrologie van het Academisch Ziekenhuis Utrecht (dr P. Boer). ANP werd geëxtraheerd uit plasma met behulp van reversed phase chromatografie. Hiervoor werd een kolom gebruikt (Baker, Philipsburg, NJ, USA), gevolgd door elutie met methanol-trifluoro-azijnzuur 99:1 v/v (recovery ANP 62%). Na verdamping werd het extract opgelost in radioimmunoassay buffer. De radioimmunoassay werd uitgevoerd met antilichamen van Peninsula Laboratories (Merseyside, UK), volgens de instructies van de fabrikant. De sensitiviteit van de bepaling bedraagt 0.5 fmol/l. Variatiecoëfficiënten: intra-assay: 11%; inter-assay: 17%. De waarden werden gecorrigeerd voor het percentage recovery na extractie.

2.2.5. Dataverwerking

Statistiek

De statistiek werd uitgevoerd met gepaarde t-testen. Per dosisgroep werden verschillen ten opzichte van het begintijdstip getoetst. Voor de dosisgroepen 1, 2 en 4 werden deze verschillen tevens ten opzichte van de verandering in dosisgroep 0 getoetst. Verschillen werden als significant beschouwd bij een p-waarde < 0.05 . Een uitzondering vormde atriaal natriuretisch peptide. Hiervoor werd een gepaarde t-test uitgevoerd met de waarden na 8 en 10 weken. De reden was dat atriaal natriuretisch peptide niet op het begintijdstip gemeten was.

Gewicht

Bij analyse van de data bleek dat veranderingen in gewicht duidelijker optraden, wanneer analyse op de startgroepen werd uitgevoerd dan wanneer analyse op de dosisgroepen werd uitgevoerd. Dit maakt het waarschijnlijk, dat de instelling van de weegschaal op de dag waarop alle deelnemers uit een van de startgroepen werden gewogen, bepalend was voor het resultaat van de meting. Derhalve werd in de analyses een correctie uitgevoerd. Wekelijks werd per startgroep het gemiddelde gewicht bepaald van de personen uit dosisgroep 0. De gewichten van deelnemers uit de andere dosisgroepen werden gedeeld door dat gemiddelde gewicht. Op deze manier werden systematische verschillen in waarneming van het gewicht in een startgroep gecompenseerd.

Bloeddruk

Bij analyse van de bloeddrukgegevens werden per dag de 2^e, 3^e en 4^e meting van de systolische respectievelijk de diastolische bloeddruk gemiddeld.

Urine-excreties

Met een interval van 2 weken werden in 24-uurs urine natrium, kalium en creatinine excretie bepaald. De natrium en kalium excretie werden berekend per mmol creatinine excretie. Tevens werd de natrium/kalium ratio berekend. In geval van natriumretentie en of toegenomen kaliumexcretie zal deze ratio lager uitvallen.

Klachtenlogboeken

Gedurende de studie hielden de deelnemers dagelijks een klachtenlogboek bij (bijlage E). Ten behoeve van de dataverwerking werden de klachtenniveau's gewaardeerd als: geen klachten, 1; lichte klachten, 2; matige klachten, 3; en ernstige klachten, 4. Teneinde vast te stellen of klachten overwegend op een "laag" of "hoog" niveau optraden, werd voor elke klacht een "cutoff-level" vastgesteld. Dit werd gedefinieerd als het niveau waarop of waarboven een klacht gedurende tenminste 20 dagen in de voltallige vrijwilligerspopulatie gerapporteerd

werd. Per klacht werd vervolgens vastgesteld hoe vaak het cutoff-level overschreden werd en of de klacht dosis gerelateerd was.

Eetdagboekjes

De gegevens van de eetdagboekjes werden verwerkt met een computerprogramma (Becel voedingsprogramma versie NL03a, januari 1988), gebaseerd op de NEVO tabel, uitgave 1989. De resultaten van donderdag, vrijdag en zaterdag werden omgerekend naar een dagelijks gemiddelde. De resultaten van donderdagen en vrijdagen werden als representatief beschouwd voor doordeweekse dagen, de resultaten van zaterdag werden als representatief beschouwd voor weekenddagen. Om een dagelijks gemiddelde in de meetperiode vast te stellen, werden de resultaten van donderdag en vrijdag vermenigvuldigd met 5/2 en het resultaat van zaterdag vermenigvuldigd met 2. De som van deze produkten werd vervolgens gedeeld door 7. Berekend werden de gemiddelde inname van energie (kJoule/dag), natrium (mg/dag) en water (g/dag).

3. RESULTATEN

3.1. Vrijwilligers

Het aantal deelnemers in dosisgroep 0, 1, 2 en 4 was respectievelijk 10, 9, 9 en 11. Gegevens over gewicht, lengte en leeftijd van de deelnemende groepen staan vermeld in tabel 1. Tijdens het onderzoek vielen 2 vrijwilligers uit. Alle overige vrijwilligers voltooiden het onderzoek.

Eén vrijwilliger (dosisgroep 2, persoon 20) viel uit na 22 dagen glycyrrhizine inname wegens hypokaliaemie op dag 14 (2.8 mmol/l). Op het moment van stoppen werd nogmaals plasma kalium bepaald. Dit bleek inmiddels 3.1 mmol/l. Deze vrijwilliger werd nog één week na staken vervolgd, het plasma kalium bedroeg toen 3.7 mmol/l. De andere vrijwilliger (dosisgroep 4, persoon 26) viel uit na 44 dagen glycyrrhizine inname wegens concentratiestoornissen en klachten van algehele malaise. Deze deelnemer had voorts al in de 5e week oedeemvorming en een gewichtstoename van 3 kg. De gewichtstoename verminderde overigens in de laatste week van glycyrrhizine inname. Op het moment van staken waren de systolische en diastolische bloeddruk gemiddeld 7 mm Hg verhoogd. Twee weken na staken van glycyrrhizine was het gewicht 2 kg onder de uitgangswaarde gedaald. De bloeddruk was genormaliseerd. Ten tijde van staken van glycyrrhizine was atriaal natriuretisch peptide 33 fmol/l; 2 weken na staken van glycyrrhizine was dit gedaald tot 18.6 fmol/l.

3.2. Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma (*Tabel 2 en Figuur 1*)

In het plasma van 23 van de 29 deelnemers die glycyrrhizine innamen (dosisgroep 1, 2 en 4), werd glycyrrhetinezuur tenminste 3 maal aangetoond tijdens de gehele onderzoeksperiode. Glycyrrhetinezuur werd aangetoond in dosisgroepen 1 en 2 en met name in dosisgroep 4. De gemeten plasmaconcentraties in dosisgroep 4 waren in het algemeen hoger dan in de dosisgroepen 1 en 2. Glycyrrhetinezuur werd aangetoond vanaf 8 uur na de eerste dosis glycyrrhizine, met name in dosisgroep 2 en 4. Drie dagen na staken van glycyrrhizine (dag 59) was glycyrrhetinezuur bij 25 van de 29 deelnemers die glycyrrhizine innamen niet meer aantoonbaar in plasma. Na twee weken werd in het plasma van geen van de deelnemers meer glycyrrhetinezuur aangetoond.

De plasmaconcentraties van glycyrrhetinezuur waren dosis gerelateerd. In dosisgroep 0 werd glycyrrhetinezuur in het geheel niet aangetoond, met de aantekening dat bij één proefpersoon glycyrrhetinezuur eenmalig (persoon 39, dag 3) werd gemeten in een zeer lage concentratie (onder de bepaalbaarheidsgrens van 0.38 mg/l). In dosisgroep 1 en 2 werd vóór inname van de eerste dosis glycyrrhizine bij elk één deelnemer glycyrrhetinezuur gemeten, eveneens in

een concentratie onder de bepaalbaarheidsgrens. In dosisgroep 1 werden bij 6 van de 9 vrijwilligers gedurende het onderzoek glycyrrhetinezuur concentraties gemeten in een range van 0.23 tot 0.60 mg/l (gemiddelden tot 0.18 mg/l). Bij 3 vrijwilligers in dosisgroep 1 werd geen enkele maal glycyrrhetinezuur aangetoond. Bij allen uit dosisgroep 2 werden gedurende het onderzoek glycyrrhetinezuur concentraties gemeten in een range van 0.24 tot 0.82 mg/l (gemiddelden tot 0.38 mg/l). Bij 3 vrijwilligers in deze groep werd echter slechts éénmaal glycyrrhetinezuur aangetoond. Ook in groep D werd bij allen glycyrrhetinezuur aangetoond. De concentraties glycyrrhetinezuur varieerden van 0.27 tot 1.89 mg/l (gemiddelden tot 1.17 mg/l).

3.3. Gewicht (Tabel 3)

De gewichtsgegevens werden bewerkt zoals aangegeven in het subkopje *gewicht* in hoofdstuk 2. In dosisgroep 4 volgde één deelnemer (persoon 9) een effectief vermageringsdieet, reden om van deze persoon het gewicht niet in de analyse te betrekken (in tabel aangegeven als "missing"). Bij 23 van de overige 28 deelnemers (dosisgroep 1, 2 en 4) die glycyrrhizine innamen, was er een stijging van het gewicht in de eerste 2 weken; de gewichtstoename was in de orde van grootte van 1 kg. In de dosisgroepen 1 en 4 was deze stijging statistisch significant. Na deze eerste 2 onderzoeksweken bleken de gewichtsveranderingen tijdens het verloop van de studie niet meer eenduidig te zijn.

3.4. Bloeddruk (Tabel 4 en 5, Figuur 2 en 3)

Ten aanzien van de beoordeling van de bloeddrukgegevens dient vermeld te worden dat één van de deelnemers uit dosisgroep 4 uitviel in week 6, mede vanwege een stijging van de bloeddruk, zoals reeds beschreven in paragraaf 3.1.

Het beloop van systolische en diastolische bloeddruk liet een verschil zien tussen met name dosisgroep 0 en de dosisgroepen 2 en 4. Bij dosisgroep 0 trad er een daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk op gedurende de eerste 6 weken van het onderzoek. Een soortgelijke bloeddrukdaling trad ook op in dosisgroep 1 en was niet statistisch significant verschillend van de daling in dosisgroep 0. In tegenstelling tot bloeddrukdaling in dosisgroep 0 bleven de systolische en de diastolische bloeddruk in dosisgroepen 2 en 4 onveranderd en was het bloeddrukbeloop in deze dosisgroepen statistisch significant verschillend van het bloeddrukbeloop in dosisgroep 0.

3.5. Hormonen

3.5.1. Plasma renine activiteit (Tabel 6, Figuur 4)

Alleen in dosisgroep 4 was plasma renine activiteit tijdens glycyrrhizine inname consistent onderdrukt, dit betrof 9 van de 10 deelnemers. De plasma renine activiteit was daarbij gedaald tot waarden onder de detectiegrens. Plasma renine activiteit in dosisgroep 4 was op alle tijdstippen van glycyrrhizine inname significant verlaagd ten opzichte van dosisgroep 0. De plasma renine activiteit was echter niet verlaagd in de andere onderzoeksgroepen. In dosisgroep 1 waren er geen veranderingen in plasma renine activiteit, in dosisgroepen 0 en 2 was er sprake van een lichte stijging van de plasma renine activiteit, voornamelijk bepaald door de lagere uitgangswaarden. In dosisgroep 4 was de plasma renine activiteit 2 weken na staken van glycyrrhizine niet meer onderdrukt en niet meer verschillend van de uitgangswaarde.

3.5.2. Plasma aldosteron concentratie (Tabel 7, Figuur 5)

De veranderingen in de plasma aldosteron concentratie verliepen parallel aan de veranderingen in de plasma renine activiteit. Alleen in dosisgroep 4 was de plasma aldosteron concentratie consistent onderdrukt, bij dezelfde 9 deelnemers die ook een onderdrukte plasma renine activiteit hadden. De plasma aldosteron concentratie in dosisgroep 4 was op alle tijdstippen van glycyrrhizine inname significant verlaagd ten opzichte van dosisgroep 0. De plasma aldosteron concentratie was niet verlaagd in de andere onderzoeksgroepen, met uitzondering van een lichte daling van de plasma aldosteron concentratie na 4 weken in dosisgroep 1. De daling in deze dosisgroep werd mede bepaald door enkele hogere uitgangswaarden. In dosisgroep 0 was er sprake van een lichte stijging van de plasma aldosteron concentratie, voornamelijk bepaald door de lagere uitgangswaarden. In dosisgroep 4 was de plasma aldosteron concentratie 2 weken na staken van glycyrrhizine niet meer onderdrukt en niet meer verschillend van de uitgangswaarde.

3.5.3. Plasma atriaal natriuretisch peptide, ANP (Tabel 8, Figuur 6)

De plasmaspiegel van atriaal natriuretisch peptide werd bepaald na 8 weken glycyrrhizine inname en twee weken na staken van glycyrrhizine. Alleen in dosisgroep 4 werd een statistisch significante verandering in atriaal natriuretisch peptide waargenomen. Atrial natriuretisch peptide daalde na staken van glycyrrhizine ($p = 0.001$).

3.6. Electrolyten in urine (Tabel 9 en 10)

Tijdens glycyrrhizine inname waren er geen eenduidige veranderingen in de tweewekelijks gemeten excreties van natrium en kalium. De natrium/kalium verhouding in de urine veranderde evenmin (data niet gepresenteerd). Samenvattend waren er dus geen aanwijzingen voor veranderingen in excretie van electrolyten op de tijdstippen dat deze gemeten werden.

3.7. Electrolyten in plasma

Plasma natrium concentratie (Tabel 11)

In alle groepen was er een daling van de gemiddelde plasma natrium concentratie na 2 à 3 weken. Deze daling bedroeg maximaal 4 mmol/l en was het duidelijkst in dosisgroep 0. Ten opzichte van de veranderingen in dosisgroep 0 waren er geen significante veranderingen in dosisgroepen 1, 2 en 4.

Plasma kalium concentratie (Tabel 12, Figuur 7)

In dosisgroepen 0 en 1 steeg plasma kalium geleidelijk over de gehele innameperiode ($p < 0.05$). In dosisgroep 2 daalde de gemiddelde waarde van plasma kalium in week 2 ten opzichte van de uitgangswaarde (daling maximaal 0.23 mmol/l, $p = 0.003$). Na week 2 was er sprake van een geleidelijke stijging van de plasma kalium waarden, overeenkomstig de dosisgroepen 0 en 1. In dosisgroep 4 daalde de gemiddelde waarde van plasma kalium significant met maximaal 0.31 mmol/l ($p < 0.01$) gedurende een langere periode, tot week 4 van glycyrrhizine inname. Na week 4 waren er geen duidelijke veranderingen meer in plasma kalium, de waarden waren niet meer statistisch significant verschillend van de uitgangswaarden. Ten opzichte van dosisgroep 0 was plasma kalium in dosisgroep 4 gedurende de gehele innameperiode van glycyrrhizine significant verlaagd.

Overeenkomstig de veranderingen in dosisgroep 0 steeg de gemiddelde waarde van plasma kalium in dosisgroepen 1 en 2 na beëindigen van glycyrrhizine inname, de waarden in week 9 en 10 waren statistisch significant verschillend van de uitgangswaarde. Alleen in dosisgroep 4 was plasma kalium na staken van inname van glycyrrhizine niet statistisch significant verschillend van de uitgangswaarde.

Plasma bicarbonaat concentratie (Tabel 13, Figuur 8)

In dosisgroep 4 was de gemiddelde waarde van plasma bicarbonaat tijdens glycyrrhizine inname verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarde (stijging maximaal 3.1 mmol/l, $p < 0.05$). De plasma bicarbonaat concentratie veranderde niet in de andere dosisgroepen tijdens inname van glycyrrhizine. Ten opzichte van dosisgroep 0 was de plasma bicarbonaat concentratie tijdens inname van glycyrrhizine in dosisgroep 4 significant verhoogd ($p <$

0.05). Na staken van glycyrrhizine was plasma bicarbonaat in dosisgroep 4 niet meer verschillend van de uitgangswaarde.

Plasma chloor concentratie (Tabel 14)

In dosisgroep 0 was de gemiddelde waarde van plasma chloor vanaf de derde week van de onderzoeksperiode verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarde (toename maximaal 2.2 mmol/l, $p < 0.05$). In dosisgroepen 1, 2 en 4 waren er geen eenduidige veranderingen in de plasma chloor concentratie en traden er tijdens inname van glycyrrhizine geen verschillen op in de plasma chloor concentratie ten opzichte van dosisgroep 0. Na beëindigen van glycyrrhizine inname daalde de plasma chloor concentratie in dosisgroep 4 ($p < 0.05$). Ten opzichte van dosisgroep 0 was deze daling statistisch significant.

Plasma calcium concentratie (Tabel 15)

In dosisgroepen 0 en 2 was tijdens de gehele inname periode van glycyrrhizine de gemiddelde waarde van plasma calcium significant verlaagd ten opzichte van de uitgangswaarde. De daling bedroeg maximaal 0.125 mmol/l. In dosisgroepen 1 en 4 waren de veranderingen in de plasma calcium concentratie niet eenduidig. Ten opzichte van dosisgroep 0 traden er tijdens glycyrrhizine inname geen veranderingen op in de plasma calcium concentratie in dosisgroepen 1, 2 en 4.

3.8. Klachtenlogboeken (Tabel 16)

Het aantal dagen van klachtenregistratie bedroeg 2667. Van elk van de 18 mogelijke klachten werd voor het klachtenniveau (1 tot 4) een "cut-off-level" vastgesteld. Dit was gedefinieerd als het niveau waarop of waarboven een klacht gedurende tenminste 20 dagen in de voltallige vrijwilligerspopulatie gerapporteerd werd. Voor 13 klachten was het cut-off-level niveau 3 (matige klachten) en voor 5 klachten was het cut-off-level niveau 2 (lichte klachten). De klachten met cut-off-level niveau 3 waren in afnemende frequentie van voorkomen: "moeheid" (126 dagen), "hoofdpijn" (97 dagen), "slaperigheid" (63 dagen), "niet lekker voelen" (62 dagen), "dik gezicht, dikke handen of voeten" (60 dagen), "sufheid" (45 dagen), "verminderde concentratie" (38 dagen), "dorstig gevoel" (37 dagen), "afname eetlust" en "misselijkheid" (beide 32 dagen), "pijn in bovenbuik" (25 dagen), "toename urineren" (24 dagen) en "veranderde ontlasting" (23 dagen). De klachten met cut-off-level niveau 2 waren in afnemende frequentie van voorkomen: "duizeligheid" (69 dagen), "prikkelingen in armen, benen of gezicht" (38 dagen), "benauwdheid" (23 dagen), "overgeven" (12 dagen) en "hartkloppingen" (8 dagen). Vermeldenswaard is dat in de loop van het onderzoek het aantal klachten daalde.

Dosis gerelateerde klachten waren "hoofdpijn", "dik gezicht, dikke handen of voeten", "veranderde ontlasting", "prikkelingen in armen, benen of gezicht" en "misselijkheid". Daarentegen waren veel gemelde klachten zoals "moeheid", "slaperigheid" en "sufheid" niet dosis gerelateerd. Deze klachten traden veelal op in dosisgroep 0. "Moeheid", de meest gemelde klacht, werd in de dosisgroep 0 gedurende 46 dagen (37 maal niveau 3 plus 9 maal niveau 4), in dosisgroep 1 gedurende 9 dagen (9 maal niveau 3), in dosisgroep 2 gedurende 24 dagen (22 maal niveau 3 plus 2 maal niveau 4) en in dosisgroep 4 gedurende 47 dagen (41 maal niveau 3 plus 6 maal niveau 4) als hoog gescoord.

Behalve voorgedrukte klachten konden ook andere klachten worden aangegeven. Hierbij werden klachten genoemd als toename van de eetlust en uitstel van menstruatie. Deze klachten werden door niet meer dan 1 à 2 personen aangegeven en werden niet in de analyse betrokken.

3.9. Eetdagboekjes (*Tabel 17a,b,c*)

Gedurende het onderzoek hielden de deelnemers eetdagboekjes bij teneinde de gemiddelde dagelijkse inname van energie, natrium en water te berekenen. Gedurende het onderzoek stopten 2 deelnemers (persoon 20 en 26). Van één deelnemer in dosisgroep 4 (persoon 9) zijn de gegevens van de eetdagboekjes niet betrokken in de analyse omdat deze een vermageringsdieet volgde vanaf week 3 tot het einde van het onderzoek, waarbij de energie inname in week 4 en 6 onder 2000 kJ/dag daalde. Derhalve konden de gegevens van 36 deelnemers geanalyseerd worden. Bij de berekeningen ten aanzien van de natrium inname, moeten een tweetal kanttekeningen geplaatst worden. Ten eerste was het natriumgehalte van sommige producten niet in de NEVO voedingsmiddelentabel opgenomen en ten tweede bestond de indruk dat de deelnemers niet altijd consequent toevoegingen van natrium en natriumhoudende producten in de dagboekjes vermeld hebben. Hierdoor kunnen sommige berekeningen te laag zijn uitgevallen.

Opmerkelijk was, dat met name in dosisgroep 1 en in mindere mate in dosisgroep 4 de gemiddelde inname van energie, natrium en water over de hele linie lager was dan in de andere dosisgroepen. Echter, tijdens de gehele onderzoeksperiode veranderden de gemiddelde energie inname (tabel 17a), de gemiddelde natrium inname (tabel 17b) en de gemiddelde water inname (tabel 17c) in geen enkele dosisgroep noemenswaardig. Gezien het ontbreken van veranderingen tijdens het onderzoek binnen de dosisgroepen kan aangenomen worden dat mogelijke verschillen tussen de dosisgroepen niet gerelateerd zijn aan de toediening van glycyrrhizine.

4. DISCUSSIE

Deze studie onderzocht de effecten van glycyrrhizine inname gedurende 8 weken bij gezonde vrijwilligers met als doel te komen tot een "no effect level" voor glycyrrhizine bij de mens. Uit de resultaten kan afgeleid worden dat glycyrrhizine in een dosis van 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag geen biologische effecten heeft, althans niet op de gemeten parameters.

Glycyrrhizine wordt omgezet in glycyrrhetinezuur (Hattori 1983; Yamamura 1992; Akao 1994); de kinetiek van glycyrrhizine kan bestudeerd worden middels plasma spiegels van glycyrrhetinezuur (van Vloten 1989, Yamamura 1992, Stormer 1993). Gedurende het onderzoek werd glycyrrhetinezuur consistent aangetoond bij de meeste deelnemers in dosisgroep 2 en bij allen in dosisgroep 4 (respectievelijk 2 en 4 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht per dag). De mediane concentratie in de dosisgroep 4 was in het algemeen hoger dan in dosisgroep 2. In dosisgroep 1 (1 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht per dag) werd glycyrrhetinezuur bij een aantal deelnemers wisselend aangetoond. Bij enkelen uit dosisgroep 1 werd echter geen enkele maal glycyrrhetinezuur aangetoond. Een mogelijke verklaring voor het feit dat bij enkele deelnemers uit dosisgroep 1 en 2 nooit of vrijwel nooit glycyrrhetinezuur werd aangetoond, is dat de concentraties onder de detectiegrens lagen, en of dat de absorptie in het maagdarmkanaal inter-individueel variabel is (Stormer 1993). In dosisgroep 0 (0 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht per dag) werd slechts in één van de 150 metingen een lage concentratie glycyrrhetinezuur gemeten; de betreffende waarde lag onder de bepaalbaarheidsgrens. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat deze deelnemer onbewust voedingsmiddelen had gebruikt die glycyrrhizine bevatten.

Op de eerste dag van het onderzoek werd glycyrrhizine op de nuchtere maag ingenomen. Na 1, 2, 4 en 8 uur werden bloedmonsters voor glycyrrhetinezuur afgenomen. Met de beschreven techniek kon glycyrrhetinezuur voor het eerst in het 8 uurs monster worden aangetoond. Dit is vergelijkbaar met de eerdere pilot studie (van Vloten 1989). Op grond van literatuurgegevens was niet uitgesloten dat glycyrrhetinezuur reeds eerder in plasma kon worden aangetoond (Yamamura 1992). Recent is bij de mens de kinetiek van glycyrrhetinezuur beschreven (Kränenbühl 1994): glycyrrhetinezuur werd in de vorm van capsules op de nuchtere maag met water ingenomen. Glycyrrhetinezuur werd in de studie van Kränenbühl vanaf het eerste meetmoment (3 uur na inname) aangetoond en de piekconcentraties werden tussen 4 en 8 uur na inname bereikt.

De in deze studie waargenomen effecten van glycyrrhizine betroffen enerzijds volume expansie en anderzijds veranderingen van electrolyten in plasma. Al deze effecten traden op in dosisgroep 4. De volume expansie kwam met name tot uiting in suppressie van het renine-

angiotensine-aldosteron systeem tijdens glycyrrhizine inname. De veranderingen in elektrolyten betroffen een daling van de plasma kalium concentratie en een stijging van de plasma bicarbonaat concentratie. In dosisgroep 2 viel één deelnemer uit wegens optreden van hypokaliaemie. In dosisgroep 4 was bij één deelnemer sprake van zodanige symptomatische effecten (concentratiestoornissen, algemene malaise, oedeemvorming, gewichtstoename van 3 kg, en een verhoogde bloeddruk), dat na 6 weken glycyrrhizine inname participatie aan de studie beëindigd werd.

De volume expansie in dosisgroep 4 werd het duidelijkst geïllustreerd aan de veranderingen in plasma renine activiteit, plasma aldosteron concentratie en plasma atriaal natriuretisch peptide. In deze groep waren plasma renine activiteit en plasma aldosteron concentratie onderdrukt tijdens de gehele periode van glycyrrhizine inname. Twee weken na staken van glycyrrhizine inname waren deze parameters niet meer onderdrukt en niet meer verschillend van hun uitgangswaarde. Atrial natriuretisch peptide daalde na staken van glycyrrhizine inname. Alhoewel atriaal natriuretisch peptide niet aan het begin van het onderzoek was gemeten, past de daling van atriaal natriuretisch peptide na staken van glycyrrhizine bij volume expansie tijdens glycyrrhizine inname.

De veranderingen in gewicht tijdens glycyrrhizine inname passen eveneens bij volume expansie. Het gewicht was in de vroege fase van glycyrrhizine gebruik verhoogd. De gewichtsstijging bleef beperkt tot gemiddeld 1 kg. Het mineralocorticoïd-escape mechanisme voorkomt verdere toename van het gewicht (Knox 1980, Gonzalez-Campoy 1989). Na enkele weken was het gewicht tijdens voortgezette glycyrrhizine inname niet meer verhoogd. Dit is met behulp van de "whole body autoregulatie theorie" van Guyton verklaarbaar (Guyton 1990). Door het ontbreken van dagelijkse monitoring van de excretie van natrium in de urine kon de volume expansie in de huidige studie niet gecorreleerd worden aan een positieve natrium balans. Vóór de start van glycyrrhizine en daarna pas voor het eerst na 2 weken werd 24-uurs urine verzameld. Aangezien na ongeveer 7 dagen het mineralocorticoïd-escape mechanisme optreedt, zal op het moment van meting na 14 dagen de deelnemer weer in natrium balans zijn gekomen. Er werden inderdaad geen veranderingen in de excretie van natrium waargenomen. Evenmin werd een daling van de natrium/kalium ratio in de urine waargenomen. Vermoedelijk waren er wel veranderingen in excretie gevonden als er in de beginfase een balansstudie met dagelijkse metingen was uitgevoerd.

De systolische en diastolische bloeddrukken in dosisgroep 4 veranderden niet tijdens glycyrrhizine inname, maar als gevolg van de daling van de bloeddrukken in de dosisgroep 0 was tijdens de laatste weken van glycyrrhizine inname het bloeddrukbeloop in dosisgroep 4 significant verschillend van het bloeddrukbeloop in dosisgroep 0. Concluderend zijn er verschillen waargenomen in het bloeddrukbeloop, maar is een echte stijging van de bloeddruk

tijdens glycyrrhizine inname niet aangetoond. Daarentegen is volume expansie wel duidelijk aangetoond (zie boven). Volume expansie gaat gepaard met een verhoging van de renale natrium excretie-drempel, hetgeen op den duur kan leiden tot hypertensie (Guyton 1990).

De bovengenoemde veranderingen in plasma renine activiteit, plasma aldosteron concentratie en atriaal natriuretisch peptide traden alleen op in dosisgroep 4 en niet in de andere dosisgroepen. Dit pleit tegen volume expansie in deze groepen. Het ontbreken van een gewichtstoename in dosisgroep 2 is hiermee in overeenstemming. In de lagere dosisgroep 1 werd echter wel een gewichtstoename waargenomen. Deze was vergelijkbaar met de gewichtstoename in dosisgroep 4, maar trad op in afwezigheid van veranderingen in plasma renine activiteit, plasma aldosteron concentratie en atriaal natriuretisch peptide en in afwezigheid van bloeddrukveranderingen. Er waren dus geen andere argumenten voor volume expansie. De uitgevoerde gewichtscorrecties zijn mogelijk debet aan deze discrepantie.

De veranderingen in plasma electrolyten betroffen een daling van de plasma kalium concentratie en een stijging van de plasma bicarbonaat concentratie in de hoogste dosisgroep. Plasma kalium daalde in deze groep met 0.31 mmol/l maar bleef binnen de gehanteerde normaalwaarden. Plasma bicarbonaat steeg 3.1 mmol/l. Deze veranderingen kunnen verklaard worden door het mineralocorticoïd effect van glycyrrhetinezuur. Echter, toegenomen kaliumuitscheiding in de urine werd niet aangetoond, aangezien in de eerste 2 weken van glycyrrhizine inname de kaliumexcretie in de urine niet gemonitord werd. Zodoende kan niet worden uitgesloten dat kaliumverlies via andere wegen, bijvoorbeeld de darm, optrad. Alhoewel de plasma kalium concentratie in dosisgroep 2 daalde, was ten opzichte van dosisgroep 0 deze daling niet statistisch significant. Plasma natrium, chloor en calcium veranderden niet tijdens glycyrrhizine inname. Na staken van glycyrrhizine inname in dosisgroep 4 was de plasma chloor concentratie verlaagd ten opzichte van de uitgangswaarde. Een verklaring hiervoor ontbreekt.

Volume expansie tijdens glycyrrhizine is in overeenstemming met resultaten uit de literatuur (Epstein 1977b; Stewart 1987; Forslund 1989; Mackenzie 1990; Kageyama 1992; Bernardi 1994). Een daling van plasma renine activiteit en plasma aldosteron concentratie is een consistent gegeven wanneer glycyrrhizine in een dosis vanaf 225 mg per dag wordt toegediend (Kageyama 1992: 225 mg; Bernardi 1994: 380 mg - 814 mg; Stewart 1987: 580 mg; Forslund 1989: 700 mg; Epstein 1977b: 700mg - 1400 mg). Een toename van atriaal natriuretisch peptide tijdens glycyrrhizine inname werd beschreven door Forslund (1989) en McKenzie (1990). In de huidige studie werd atriaal natriuretisch peptide niet voorafgaand aan glycyrrhizine inname gemeten. Een stijging onder invloed van glycyrrhizine werd dus niet aangetoond, maar de waargenomen daling na staken van glycyrrhizine inname pleit wel voor een dergelijk effect. Gewichtstoename wordt in de literatuur beschreven vanaf 500 mg

glycyrrhizine per dag (McKenzie 1990: 500 mg; Forslund 1989: 700 mg; Bernardi 1994: 814 mg). De orde van toename was gemiddeld maximaal 1.6 kg. Stewart (1987) vond echter bij 580 mg glycyrrhizine per dag geen gewichtstoename. Hij vond echter wel een positieve zoutbalans die gehandhaafd werd tot de zevende dag; daarna trad de mineralocorticoid-escape op. De bevinding van een maximale stijging van het gewicht na 8 dagen (McKenzie 1990) is in overeenstemming met het optreden van het boven beschreven mechanisme van escape. Ook in de huidige studie was de gewichtstoename voorbijgaand. Forslund (1989) vond echter na twee maanden van glycyrrhizine toediening in een dosering van 700 mg per dag nog een verhoogd gewicht. Verminderde natrium excretie en toegenomen kalium excretie in de urine worden alleen gezien in die studies die dagelijks monitoren (Stewart 1987, McKenzie 1990). Wanneer excreties met langere intervallen gemeten worden, worden geen verschillen gezien (Forslund 1990 en Bernardi 1994), conform de huidige studie. Een toename van de bloeddruk in gezonde vrijwilligers werd alleen waargenomen door Forslund (1989). In een groep van 12 deelnemers die gedurende 8 weken glycyrrhizine innamen in een dosis van 700 mg per dag vond hij vanaf de tweede week een toename van de bloeddruk. Andere auteurs (Epstein 1977b, Stewart 1987, McKenzie 1990, Kageyama 1992, Bernardi 1994) vinden geen bloeddrukstijging tijdens glycyrrhizine inname (dosis variërend van 225 tot 1400 mg per dag), alhoewel Bernardi wel bij enkele individuen een toename van de bloeddruk tijdens glycyrrhizine inname beschrijft (Bernardi 1994, dosis 814 mg).

In de literatuur wordt consistent een daling van plasma kalium onder invloed van glycyrrhizine beschreven (Epstein 1977b; Stewart 1987; Forslund 1989; Kageyama 1990; MacKenzie 1990; Bernardi 1994). Deze treedt op bij doseringen glycyrrhizine vanaf 225 mg per dag, bedraagt gemiddeld 0.5 mmol/l en treedt reeds op binnen 1 week. De duur van het effect van glycyrrhizine op plasma kalium wordt verschillend gerapporteerd. Bernardi (1994) vond in een niet gecontroleerde studie een tijdelijke daling van plasma kalium. Hij diende gedurende 4 weken glycyrrhizine toe en zag alleen na 1 week een daling van plasma kalium in de hoogste dosisgroep glycyrrhizine (814 mg per dag). Daarentegen toonde Forslund (1989), eveneens in een niet gecontroleerde studie, nog na 8 weken inname van 700 mg glycyrrhizine per dag een daling van de plasma kalium concentratie aan. In de huidige studie met een maximale dosis glycyrrhizine van 340 mg per dag leek de daling in plasma kalium ook een tijdelijk karakter te hebben; ten opzichte van dosisgroep 0 was echter het effect op de plasma kalium concentratie gedurende de gehele inname periode van glycyrrhizine aanwezig. Een lange termijn effect van glycyrrhizine inname op de plasma kalium concentratie is in overeenstemming met klinische ervaringen met glycyrrhizine intoxicaties (Blachley 1980, Cereda 1983, Haberer 1984, Nielsen 1984, Farese 1991, Rosseel 1993).

Het effect van glycyrrhizine op het zuur-base evenwicht, metabole alkalose, is eveneens in case reports beschreven (Blachley 1980, Cerada 1983, Nielsen 1984). In vrijwilligers studies

werd alleen door McKenzie (1990) bicarbonaat gemeten. Hij vond na 10 dagen glycyrrhizine een stijging van plasma bicarbonaat van 27.3 mmol/l naar 29.0 mmol/l, een toename vergelijkbaar met de huidige studie. Metabole alkalose past bij mineralocorticoïde effecten van glycyrrhizine en ontstaat door verlies van H^+ ionen in de urine (Rose 1994).

De effecten die tijdens inname van 1, 2 of 4 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht optraden, werden afgezet tegen de waarnemingen in dosisgroep 0, de controlegroep. Het gegeven dat in dosisgroep 0 diverse parameters veranderden, zou de conclusies derhalve kunnen beïnvloeden. De beschreven effecten in dosisgroep 4 waren echter zo duidelijk dat de conclusies van deze studie onveranderd blijven. In de dosisgroep 0 waren met name de stijging van plasma renine activiteit en plasma aldosteron concentratie, alsmede de stijging van plasma kalium onverwachte bevindingen. Voor deze veranderingen in dosisgroep 0 is geen verklaring voorhanden. De daling van de systolische en diastolische bloeddruk in dosisgroep 0 die zich in de loop van het onderzoek manifesteerde, zou kunnen berusten op een gewenningseffect bij herhaald meten.

Op grond van de resultaten van het huidige onderzoek kan bij vrouwen een "no effect level" van 2 mg glycyrrhizine per kg lichaamsgewicht per dag vastgesteld worden. Bij een gewichtsrang van 55-83 kg (studiepopulatie) zou dit overeenkomen met ca. 110-165 mg glycyrrhizine per dag. Dit betekent dat het aan te bevelen is de dagelijkse glycyrrhizineconsumptie de 110-165 mg niet te laten overschrijden. Deze aanbeveling komt ongeveer overeen met het advies van de Nordic Council (1993) om niet meer dan 100 mg glycyrrhizine per dag te consumeren.

De resultaten van de huidige studie wijzen erop dat de huidige consumptienorm voor glycyrrhizine (maximaal 200 mg glycyrrhizine, op basis van het advies uit 1988 van het Voorlichtingsbureau van de Voeding) mogelijk naar beneden moet worden bijgesteld. Omdat de biobeschikbaarheid van glycyrrhizine uit verschillende producten - zoals drop - niet bekend is, is een aanvullend biobeschikbaarheidsonderzoek met verschillende glycyrrhizineproducten van grote betekenis om een gefundeerd advies voor de consumptienorm van glycyrrhizine te kunnen geven.

5. CONCLUSIE

Uit het huidige onderzoek bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers blijkt dat glycyrrhizine inname ook bij relatief lage doseringen (4 mg per kg lichaamsgewicht) statistisch significante effecten veroorzaakt. Bij deze dosering werden volume expansie en veranderingen van electrolyten in plasma waargenomen. De volume expansie kwam tot uiting in suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem tijdens glycyrrhizine inname, dalen van atriaal natriuretisch peptide na staken van glycyrrhizine en een voorbijgaande gewichtstoename aan het begin van de periode van glycyrrhizine inname. De veranderingen in electrolyten betroffen een daling van de plasma kalium concentratie en een stijging van de plasma bicarbonaat concentratie.

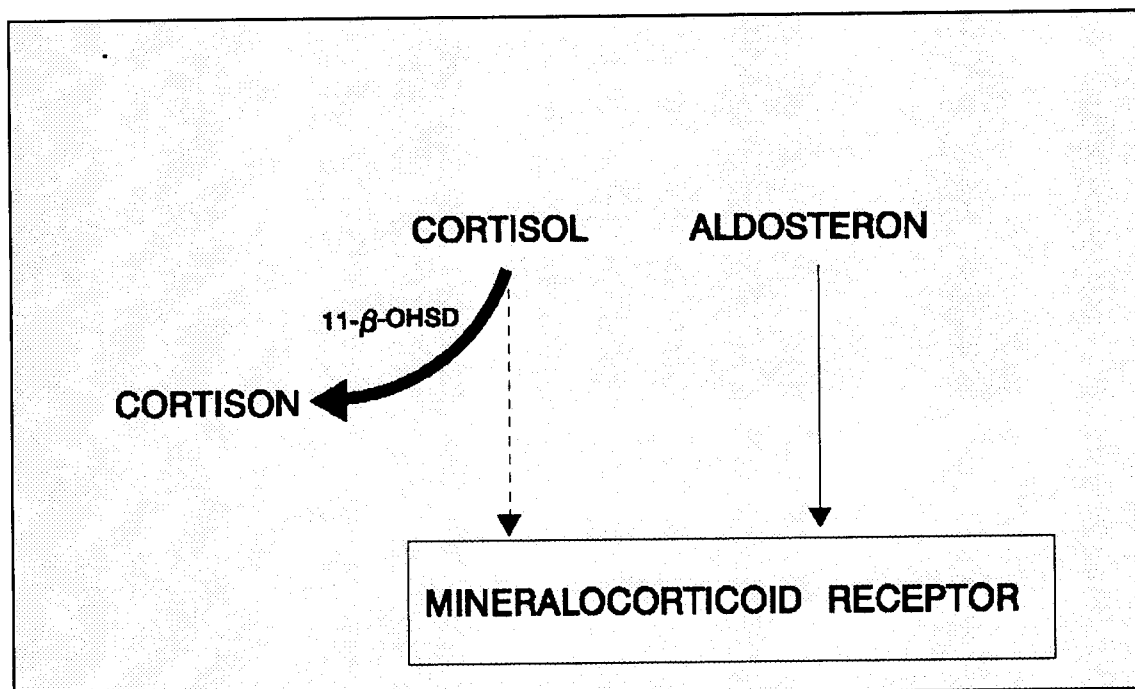
Daar in de huidige studie alleen bij een dosering glycyrrhizine van 4 mg per kg lichaamsgewicht per dag statistisch significante effecten werden waargenomen en niet bij 1 en 2 mg per kg lichaamsgewicht, kan bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers voor glycyrrhizine een "no effect level" worden vastgesteld van 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag.

LITERATUUR

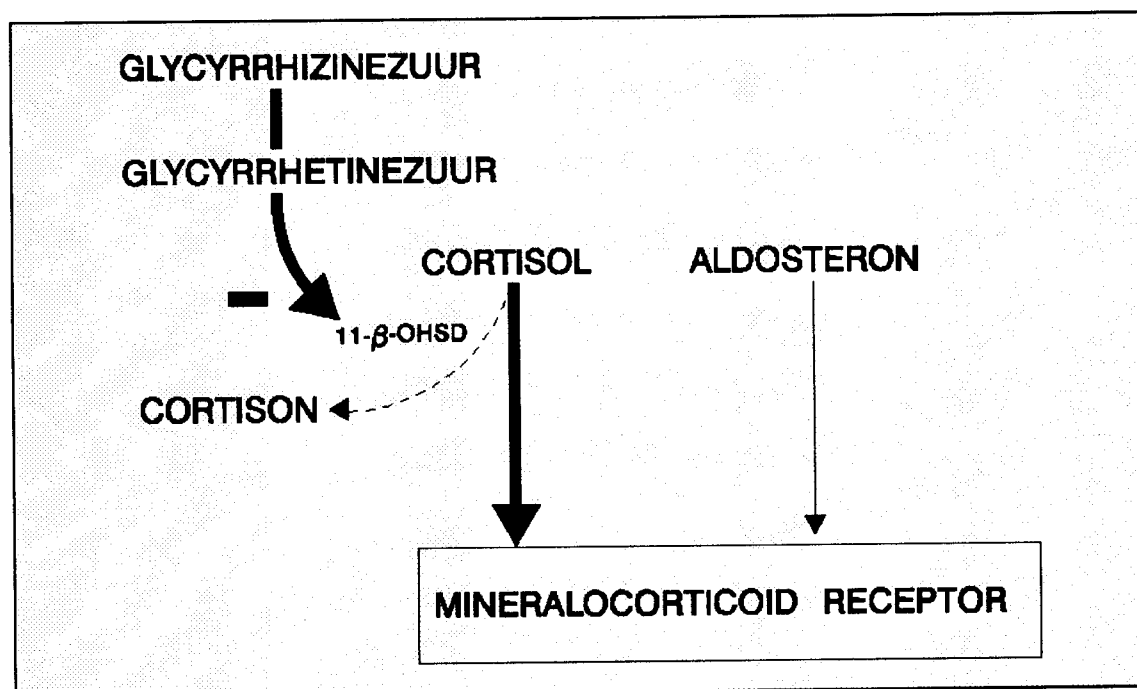
1. Akao T., Hayashi T., Kobashi K., et al.
Intestinal bacterial hydrolysis is indispensable to absorption of 18-beta-glycyrrhetic acid after oral administration of glycyrrhizin in rats.
J Pharm Pharmacol 1994; 46: 135-137
2. Bernardi M., D'Intino P.E., Trevisani F., et al.
Effects of prolonged ingestion of graded doses of licorice by healthy volunteers.
Life Sc 1994; 55: 863-872
3. Blachley J.D., and Knochel J.P.
Tobacco chewer's hypokalemia: licorice revisited.
N Engl J Med 1980; 302: 784-785
4. Brandon S.
Liquorice and hypertension.
Lancet 1991; 337: 557
5. Cereda J.M., Trono D., and Schifferli J.
Liquorice intoxication caused by alcohol-free pastis.
Lancet 1983; i: 1442
6. Edwards C.R.W., Stewart P.M., Burt D., et al.
Localisation of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor.
Lancet 1988; ii:986-989
7. Epstein M.T., Espiner E.A., Donald R.A., and Hughes H.
Liquorice toxicity and the renin-angiotensin-aldosterone axis in man.
Br Med J 1977a; 209-210
8. Epstein M.T., Espiner E.A., Donald R.A., and Hughes H.
Effect of eating liquorice on the renin-angiotensin-aldosterone axis in normal subjects.
Br Med J 1977b; 488-490
9. Farese R.V., Biglieri E.G., Shackleton C.H.L. et al.
Licorice induced hypermineralocorticoidism.
New Engl J Med 1991; 325: 1223-1227
10. Forslund T., Fyhrquist F., Frøseth B., and Tikkanen I.
Effects of licorice on plasma atrial natriuretic peptide in healthy volunteers.
J Int Med 1989; 225: 95-9
11. Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. and Smith A.I.
Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated.
Science 1988; 242: 583-5
12. Federal Register. GRAS status of licorice (Glycyrrhiza), ammoniated glycyrrhizin and monoammonium glycyrrhizinate
Federal Register 1983; 48: 54983-54990

13. Gonzalez-Campoy J.M., Romero J.C., and Knox F.G.
Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids: Role of ANF and intrarenal hormone systems.
Kidney Int 1989; 35:767
14. Guyton A.C.
Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models.
Am J Physiol 1990; 259: R865-R877
15. Haberer J.P., Jouve P., Bedock B., and Bazin P.E.
Severe hypokalemia secondary to overindulgence in alcohol-free "pastis".
Lancet 1984; 575-576
16. Hattori M., Sakamoto T., Kobashi K., and Namba T.
Metabolism of glycyrrhizin by human intestinal flora.
Planta Med 1983; 48: 38-42
17. Hoefnagels W.H.L., and Kloppenborg P.W.C.
Letter to the editor.
Lancet 1987; 2: 1207
18. Kageyama Y., Suzuki H. and Saruta T.
Glycyrrhizin induces mineralocorticoid activity through alterations in cortisol metabolism in the human kidney.
J Endocr 1992; 135:147-152
19. McKenzie M.A., Hoefnagels W.H.L., Jansen R.W.M.M. et al.
The influence of glycyrrhetic acid on plasma cortisol in healthy young volunteers.
J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 1637-1643
20. Knox F.G., Burnett J.C., Kohan D.E. et al.
Escape from the sodium-retaining effects of mineralocorticoids. Editorial review.
Kidney Int 1980; 17: 263-276
21. Kränenbühl S., Hasler F., Frey B.M. et al.
Kinetics and dynamics of orally administered 18-beta-glycyrrhetic acid in humans.
J Endocrin Metab 1994; 78: 581-585
22. Lai F., Venna M., Arrig F. et al.
Licorice, snuff and hypokalemia.
New Engl J Med 1980; 303: 463
23. Nielsen I. and Pedersen R.S.
Life-threatening hypokalemia caused by liquorice ingestion.
Lancet 1984; 1305
24. Nordic Council.
Adverse health effects of glycyrrhnic acid in licorice; a risk assessment.
Nordiske Seminar- og Arbejdsrapporter 1993: 526.
25. Rose B.D.
Metabolic alkalosis. In: Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 4th edition, McGraw-Hill, Inc.; 1994: 515-539

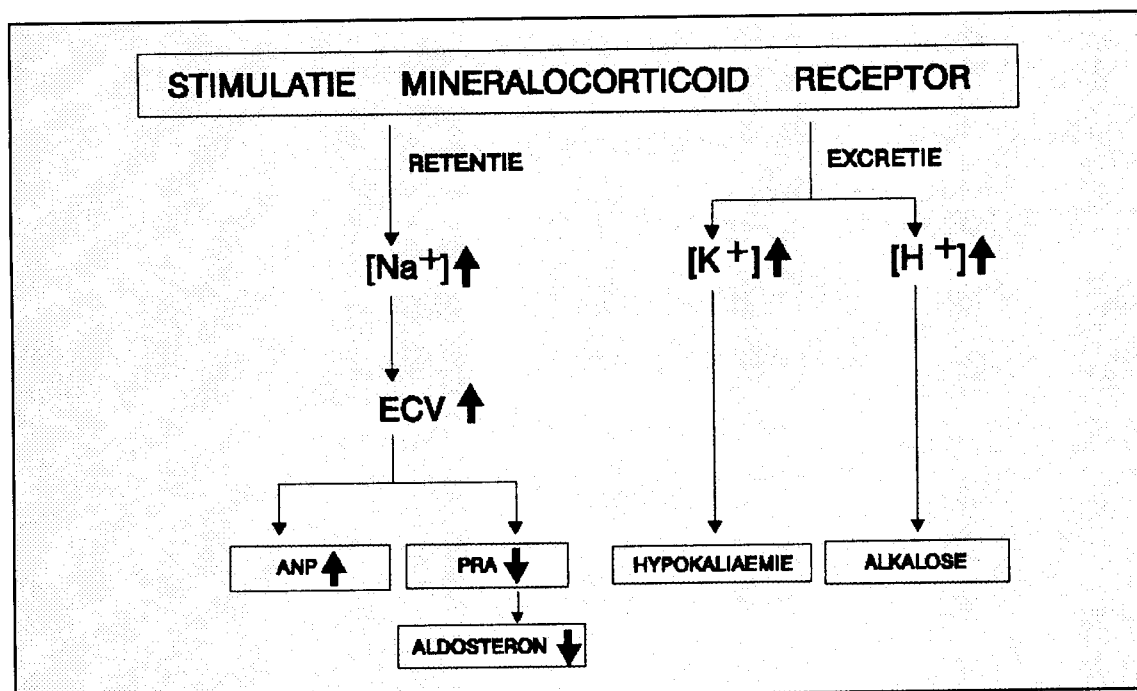
26. Rosseel M. and Schoors D.
Chewing gum and hypokalemia.
Lancet 1993; 341: 175
27. Smorenberg-Schoorl M.E. and Vree H.M.
Het gebruik van dropjes en "essentiële" hypertensie.
Ned Tijdschr Geneesk 1963; 107: 2013
28. Somers H.H.J., Stolker A.A.M., van Gelderen C.E.M., Savelkoul T.J.F. en van Ginkel L.A.
Bepaling van glycyrrhetinezuur in humaan plasma met hoge-druk vloeistofchromatografie; methodeontwikkeling en monsteranalyse.
RIVM rapport 348801006, 1995
29. Spinks E.A. and Fenwick G.R.
The determination of glycyrrhizin in selected UK liquorice products.
Food Additives and Contaminants 1990; 7: 769-778
30. Stewart P.M., Wallace A.M., Valentino R. et al.
Mineralocorticoid activity of liquorice: 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age
Lancet 1987; ii: 821-4
31. Stormer F.C., Reistad P., and Alexander J.
Glycyrrhizic acid in liquorice - evaluation of health hazard.
Fd Chem Toxic 1993; 31: 303-312
32. Ulick S., Levine L.S., Gunczler P. et al.
A syndrome of apparent mineralocorticoid excess associated with defects in the peripheral metabolism of cortisol.
J Clin Endocr and Metab 1979; 49:757-764
33. Vloten P. van, Savelkoul T.J.F., de Groot G., Koops R., Loeber J.G., van Leeuwen F.X.R., Looman C.W.N. en van der Maas P.J.
Onderzoek naar de biologische effecten van verschillende doseringen glycyrrhizine bij menselijke vrijwilligers (pilot study).
RIVM rapport nr. 348801001, 1989
34. Yamamura Y., Kawakami J., Santa T. et al.
Pharmacokinetic profile of glycyrrhizin in healthy volunteers by a new high-performance liquid chromatographic method.
J Pharm Sci 1992; 81: 1042-1046



Schema 1. Afwezig effect van cortisol op de mineralocorticoid receptor onder fysiologische omstandigheden



Schema 2. Effect van cortisol op de mineralocorticoid receptor in aanwezigheid van glycyrrhetinezuur



Schema 3. Effecten van mineralocorticoidreceptor-stimulatie

ANP: Atrial natriuretisch peptide

ECV: Extracellulair volume

PRA: Plasma renine activiteit

BIJLAGEN

Bijlage A: Voedingsrestricties met betrekking tot glycyrrhizine-houdende producten

drop en salmiaksoorten

alle dropsoorten, incl. Engelse drop	Sula drop drups
alle droptoffees	zwart-wit
zoethout	salmiakkogels
Dropmentos	Venco tikkels zoet/mint

hoesttabletten, mond-, neus-, en keelpastilles en mondverfrissers

"dropdrankjes"	Sisu-mondverfrisser
Natterman o.a. de hoestpastilles	Locarbits hoestbonbons
Red band stophoest	jintan
Bis hoesttabletten	Vicks adem vrij
Goedhart hoestmelange	Anta flu classic
Nubilo nubilotten	Bentasil keelttabletten (rood)
Lakrisal	Strong keelpastilles (anise/liquorice)
Fisherman's friend	Strong keelpastilles (original/spice)
Wybert	

kauwgom

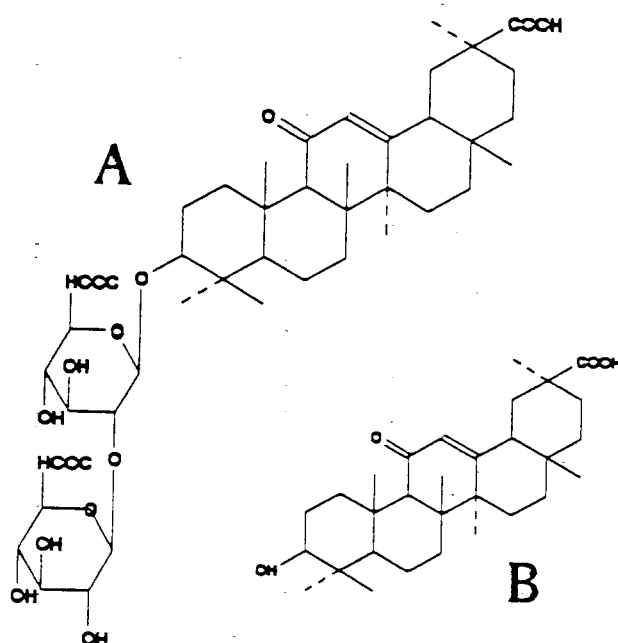
Ben-bits icemint/salmiak/coolmint
Stimorol

dranken

alle biersoorten (incl. de alcoholvrije en alcoholarme biersoorten)
maagbitterjenever (Boonekamp, Underberg)
alle likeuren incl. bitterlikeur (Kruidenbitter, Jägermeister)
alle pastisoorten (zowel met als zonder alcohol)
anijsdranken zoals raki, ouzo, Pernod
bonbons met likeur

chocolade

alle goedkope chocolade-producten inclusief de producten die chocolade als vulling of omhulsel hebben.

Bijlage B: Structuurformules glycyrrhizine en glycyrrhetinezuur

A: Structuurformule glycyrrhizine

B: Structuurformule glycyrrhetinezuur

Bijlage C: Onderzoekschema

ONDERZOEKSCHEMA

Week	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Groep 1																	
Ma	7/1	14/1	21/1	Di 22/1	Do 24/1	28/1	Do 31/1	4/2	11/2	18/2	25/2	4/3	11/3	18/3	Do 21/3	25/3	1/4
	(C/D)		A/B	A	A	A	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A	A/B(C)
Groep 2																	
Di	8/1	15/1	22/1	Wo 23/1	Vr 25/1	29/1	Vr 1/2	5/2	12/2	19/2	26/2	5/3	12/3	19/3	Vr 22/3	26/3	2/4
	(C/D)		AB	A	A	A	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A	A/B(C)
Groep 3																	
Ma	14/1	21/1	28/1	Di 29/1	Do 31/1	4/2	Do 7/2	11/2	18/2	25/2	4/3	11/3	18/3	25/3	Do 28/3	1/4	8/4
	(C/D)		A/B	A	A	A	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A	A/B(C)
Groep 4																	
Di	15/1	22/1	29/1	Wo 30/1	Vr 1/2	5/2	Vr 8/2	12/2	19/2	26/2	5/3	12/3	19/3	26/3	Vr 29/3	2/4	9/4
	(C/D)		A/B	A	A	A	A	A	A	A/B	A	A/B	A	A/B	A	A	A/B(C)

A (wekelijks): gesprek met inleveren logboek, gewicht, bloeddruk meten, dikke handen/voeten ?, bloedmonster

B (per 2 wkn): 24 u. urine verzamelen, eefdagboekjes

C (voor én na onderzoek): lich. onderzoek, ECG (hartfilmpje), urinemonster, bloedmonster

D : voedings voorlichting

H.B.: op de aangegeven data worden de vrijwilligers tussen 8 en 11 uur verwacht op de afd. Reanimatie en Klin. Toxicologie van het AZU kamernr. B 00.118

Bijlage D: Feitelijke dosering glycyrrhizine

klasse (kg)	mediaan (kg)	dosis 0	dosis 1	dosis 2	dosis 4
50 tot 60	55	0 mg	55 mg	110 mg	220 mg
60 tot 70	65	0 mg	65 mg	130 mg	260 mg
70 tot 80	75	0 mg	75 mg	150 mg	300 mg
80 tot 90	85	0 mg	85 mg	170 mg	340 mg

Feitelijke dosering glycyrrhizine per gewichtsklasse per dosisgroep.

Bijlage E: Bladzijde uit klachtenlogboek

Naam:

Datum:

	afwezig	licht	matig	ernstig
Hoofdpijn				
Misselijkheid				
Overgeven				
Niet lekker voelen				
Moeheid				
Sufheid				
Slaperigheid				
Verminderde concentratie				
Hartkloppingen				
Benauwdheid				
Duizeligheid				
Dorstig gevoel				
Toename urineren				
Afname eetlust				
Pijn in bovenbuik				
Veranderde ontlasting*				
Prikkelingen in armen, benen of gezicht				
Dik gezicht, dikke handen of voeten				

Opmerkingen:

.....

.....

* Zo ja, verandering invullen onder "opmerkingen" (b.v. veranderingen in kleur of frequentie)

Bijlage G: Formulier informed consent

Ondergetekende heeft een exemplaar ontvangen van:

‘Informatie voor aspirant vrijwilligers die meedoen aan het onderzoek naar de biologische effecten van verschillende doseringen glycyrrhizine bij gezonde vrijwilligers’.

Ondergetekende heeft een mondelinge toelichting op dit informatieformulier gekregen en is in de gelegenheid geweest iedere gewenste vraag te stellen.

Ondergetekende verklaart dat zij, na kennis te hebben genomen van bovengenoemde informatie, als vrijwilliger wil deelnemen aan het ‘Onderzoek naar de biologische effecten van verschillende doseringen glycyrrhizine bij gezonde vrijwilligers’. Afsproken is dat zij zich gedurende het totale onderzoek van 12 weken zal houden aan de opzet van het onderzoek en aan de dieetrestricties zoals beschreven in de schriftelijke informatie voor aspirant vrijwilligers. Aan haar is meegedeeld dat bij vragen en problemen gedurende 24 uur per dag, 7 dagen per week direct contact kan worden opgenomen met de onderzoekers via het Academisch Ziekenhuis Utrecht, afdeling Reanimatie en Klinische Toxicologie, tel 030 - 506220 (tijdens kantooruren) en 030 - 748888 (buiten kantooruren).

Voorts is haar meegedeeld dat zij zonder opgave van reden op elk moment deelname aan het onderzoek kan staken.

Naam :

Voornamen :

Geb. datum :

Straat :

Stad :

Tel.nr. :

Utrecht,

Handtekening vrijwilliger

Handtekening onderzoeker

Bijlage H: Keuringsformulier**ANAMNESE EN ALG. ONDERZOEK BEHOREND BIJ HET
GEZONDHEIDSONDERZOEK**

Naam:	
Adres:	
Geboortedatum:	
Telefoon:	
Naam onderzoeker:	
Nummer:	
Datum:	
.....	
Voel je gezond ?	ja/nee
Ben je (was je) regelmatig onder behandeling van een arts wegens ziekte ? (hart, longen, lever, nieren)	ja/nee
Welke ziekten ?	
Gebruik je medicijnen op voorschrift van een arts ?	ja/nee
Welke ?	
Is je bloeddruk wel eens gemeten ?	ja/nee
Is deze wel eens te hoog geweest ?	ja/nee
Indien ja, werd (wordt) je hiervoor behandeld met medicijnen of met dieet ?	ja/nee
Kreeg (krijgt) één van je ouders medicijnen of dieet in verband met te hoge bloeddruk ?	ja/nee
Ben je de laatste tijd in gewicht toegenomen ?	ja/nee
Bestaat er overgewicht in de familie ?	ja/nee
Ouders ?	ja/nee
Broers/zusters ?	ja/nee

Rook je (pruimen, snuiven) ?	ja/nee
Gebruik je wel eens alcoholhoudende dranken ? Welke ?	ja/nee
Gebruik je de pil ?	ja/nee
Diabetes mellitus (met insuline) ?	ja/nee
Anorexia nervosa (gehad) ?	ja/nee
Allergie ?	ja/nee

Naam:	Naam:	no.:	sinds jr mnd	progressie no.:
A. Centraal Zenuwstelsel				
1. Hoofdpijn	neen/ja			
	frontaal	o		
	kruin	o		
	occipitaal	o		
	temporaal	re/li		
			rood oog	neen/ja
			vaalinjectie	neen/ja
			tranen	neen/ja
				+
				o
2. Duizelig	neen/ja			
	orthostaatisch	neen/ja		
	gevallen	neen/ja		
			afname prestatie	o
			arbeid/school/huish.	neen/ja
			lezen boek/spel	neen/ja
				+
				o
3. Oorsuizen	neen/ja			
			slaap	kort/langer
			wordt wakker 's-nachts	neen/ja
			slaapmiddelen	neen/ja
				+
				o
4. Gehoorschierpie	neen/ja			
verlies			gebruik tranquilizers	neen/ja
			er is een aanleiding	neen/ja
				+
				o
5. Reukvermogen	neen/ja			
afgenomen			in gelaat	o
			in handen	o
			in voeten	o
			elders	o
				+
				o
6. Visus afname	neen/ja			
			gelaat	o
			armen	o
			benen	o
			elders	o
				+
				o

Naam:		no.:		Naam:		no.:	
		sinds jr	progressie mnd			sinds jr	progressie mnd
13. Spierwake		neen/ja					
algemeen uitval		neen/ja					
		neen/ja					
14. Opmerkingen:							
B. Tractus respiratorius							
1. Rhinitis		neen/ja					
behandeld door H A		neen/ja					
2. Tonsillitis		neen/ja					
behandeld door H A		neen/ja					
koorts		neen/ja					
3. Sinusitis		neen/ja					
behandeld door H A		neen/ja					
gespoeld		neen/ja					
4. Otitis		neen/ja					
loopoor		neen/ja					
5. Hoesten		neen/ja					
productief		neen/ja					
sputum		neen/ja					
blank		neen/ja					
geel		neen/ja					
groen		neen/ja					
bloed		neen/ja					
6. Kortademig		neen/ja					
in		neen/ja					
rust/inspanning		neen/ja					
samenhangend met bovenste-		neen/ja					
luchtweginf.		neen/ja					
aanvalsgewijs		neen/ja					
piepen		neen/ja					
diagnose asthma		neen/ja					
gesield		neen/ja					
aantal aanvallen per jaar		neen/ja					
dauwworm gehad		neen/ja					
asthma in familie		neen/ja					
TBC gehad		neen/ja					
tintelingen vingers		neen/ja					
stijf gevoel		neen/ja					
rond mond		neen/ja					
vlekken voor ogen		neen/ja					
7. Overgevoelig		neen/ja					
medicijnen		neen/ja					
voor		neen/ja					
8. Allergie		neen/ja					
overgevoelig voor		neen/ja					
9. Opmerkingen:							

Naam:		no.:		Naam:		no.:	
		sinds	progressie	sinds	progressie		
		jr	mnd	jr	mnd		
C. Tractus circulatorius							
1. Pijn op de borst							
neen/ja	a-typische sieken neen/ja	..	+	0	-	..	+
	vastzitten aan de						
	ademhaling	neen/ja					
	drukkend	neen/ja					
	uitstraling						
	keel	o					
	arm	o					
	angina pectoris	neen/ja					
2. Palpitaties							
neen/ja	langzaam bonzen	o			+	0	-
	snel jagen	o					
	onregelmatig	o					
3. Orthopnoe							
neen/ja		..	+	0	-	..	+
4. Vesperaal oedeem							
neen/ja	staand beroep	neen/ja					
	varices	neen/ja					
5. Nycturie							
neen/ja	1x 2x 3x	..	+	0	-	..	+
6. Claudicatio							
neen/ja	actieradius	neen/ja			+	0	-
7. TIA							
neen/ja		..	+	0	-	..	+
8. Opmerkingen:							

Naam:	Naam:	no.:	no.:
		sinds jr	progressie mnd
7. Onderbuikspijn	neen/ja	..	..
siekend	neen/ja	..	..
krampend	neen/ja	..	..
relaie defaecaie	neen/ja	..	..
flaulentie	neen/ja	..	..
daarna afn. klachten	neen/ja	..	..
8. Zuurbranden	neen/ja	..	..
voor de maaltijd	neen/ja	..	..
na de maaltijd	neen/ja	..	..
invloed van het	neen/ja	..	..
drinken van melk	neen/ja	..	..
9. Misselijk	neen/ja	..	..
's-ochtends	neen/ja	..	..
's-avonds	neen/ja	..	..
10. Overgeven	neen/ja	..	..
bruksel zuur	neen/ja	..	..
bruksel bitter	neen/ja	..	..
11. Defaecaie patroon	neen/ja	..	..
veranderd	neen/ja	..	..
frequentier	neen/ja	..	..
obsipatie	neen/ja	..	..
12. Diarree	neen/ja	..	..
aantal malen per dag	neen/ja	..	..
aspect brijig	neen/ja	..	..
waterdun	neen/ja	..	..
slijm aanwezig	neen/ja	..	..
bloed aanwezig	neen/ja	..	..
13. Bloed bij de faeces	neen/ja	..	..
op de faeces	neen/ja	..	..
door de faeces	neen/ja	..	..
14. Bekend met hemorroiden	neen/ja	..	..
15. Opmerkingen:	neen/ja	..	..
E. Tractus urogenitalis	neen/ja	..	..
1. Strangurie	neen/ja	..	..
bekend met urineweg infecties	neen/ja	..	..
2. Urine	neen/ja	..	..
troebel	neen/ja	..	..
bloed	neen/ja	..	..
4. Opmerkingen:	neen/ja	..	..
Mannen	neen/ja	..	..
1. Afname potentie	neen/ja	..	..
2. Prostatisme	neen/ja	..	..
3. Geslachtszichten	neen/ja	..	..
diagnose	neen/ja	..	..
4. Opmerkingen:	neen/ja	..	..

Naam:
no.:

Naam:
no.:

sinds
jr mod
progressie

sinds
jr mod
progressie

Vrouwen

Vroegere ziekten

1. Menarchejaar laatste menstruatie:

2. Cyclus regelmatig
neen/ja duur dg vloeden dg

3. Ziek tijdens
menstruatie
neen/ja voor + 0 -
tijdens 0

4. Geslachtsziekten
neen/ja + 0 -
diagnose:

5. Graviditeit
aantal:
• bevallingen aantal
normaal
complicaties
zo ja
problemen in
graviditeit
zo ja:
hypertensie
diab. mell.
.....
.....

K. Familie

	neen	ja
diabetes mellitus	0	0
hypertensie	0	0
hart en vaatziekten	0	0
cor		
CZS		
perifeer		
tumoren	0	0
overige:		

6. Opmerkingen:

[illegible]

Opmerkingen:

Naam:		no.:	
N.B.: bij invullen + en - staan niet steeds op dezelfde plaats!			
gezond	: + -	mond	: gebit gesaneerd + - tong normaal + -
gespannen	: - +	keel	: tonsillen ontstoken - + neusamandelen ontstoken - +
kleur	: normaal / bleek / cyanose / icterus	hals	: carotis pulsatie re + - souffle re - + trachea mediaan + - gl. thyr. normaal + -
pols	:/min		
bloeddruk	:/.....	lymphoglandulae occipitaal	: supraclaviculair - + retro auriculair - + pre auriculair - + trapezius hoek - + bicipitaal - + inguinaal - +
Hoofd			
ogen	: pupillen: isocoor + -	thorax	: vorm normaal + - beweging symmetrisch + - cor: ictus 5e ic li med clav. + -
	: reactie licht direct + -		: opm.: cm binnen/ buiten m.e. lijn
	: reactie licht indirect + -		: opm.: cm
	: nystagmus: - +		: opm.: cm
	: conjunctivitis: - +		: opm.: cm
	: bril: - +		: opm.: cm
	: visus re li (zonder correctie)		: opm.: cm
	: (met correctie)		: opm.: cm
	: (correctie bril)		: opm.: cm
neus	: septum mediaan + -		: opm.: cm
	: rhinitis - +		: opm.: cm
oren	: normaal + -		: opm.: cm
	: drukpijn re - + li - +		: opm.: cm
	: uitvloed re - + li - +		: opm.: cm
	: fluiserst. re m li m		: opm.: cm

Naam:	no.:	Naam:	no.:
Abdomen	ausc. peristaltiek : + - soufle : + - hepar percus. vergr. : + - palpabel : + - lien percus. vergr. : + - palpabel : + - weerstanden : + -	gewrichten : functie normaal aspecten normaal : + - huid : normaal : + - beharing : afwezig / mannelijk / vrouwelijk : opm.:	aorta: opm.: opm.: opm.: opm.: opm.: opm.:
genitalia ext.	normaal : + -		
VT	niet verricht : + -		
RT	niet verricht : + -		
Extremiteten	a. radialis : re : + - a. femoralis : re : + - soufle fem. : re : + - a. tib. post. : re : + - a. dors. ped. : re : + - varicosis : re : + - oedeem : re : + -	Opmerkingen: Epicrise:	li : + - li : + - li : + - li : + - li : + - li : + - li : + -
Neurol. tremoren	re : + - reflex biceps : re : + - KPR : re : + - APR : re : + - VZR : re : + - Romberg positief : re : + -		opm.: opm.: opm.: opm.: opm.: opm.:
rug	vorm normaal : + - functie normaal : + -		opm.: opm.:

Tabel 1 Gegevens deelnemers

dosisgroep	0	1	2	4
aantal deelnemers	10	9	9	11
gewicht (kg)				
gemiddeld	67.5 (7.0)	64.7 (5.6)	65.3 (7.9)	67.4 (8.7)
range	58-83	59-74	55-78	55-81.5
mediaan 55 kg (n)	1	2	1	1
mediaan 65 kg (n)	5	4	5	6
mediaan 75 kg (n)	3	3	3	3
mediaan 85 kg (n)	1	0	0	1
lengte (cm)				
gemiddeld	173.5	170.1	169.8	170.9
range	166-182	164.5-180	161.5-176	161-184
leeftijd (jaar)				
gemiddeld	24.2	21.2	22.8	20.3
range	21-33	20-23	20-32	18-26

Tabel 2a Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma (mg/l), acute studie. Individuele data, gemiddelden en standaarddeviatie (sd). Waarden vooraf (uur 0), na de eerste dosis glycyrrhizine (uur 1, 2, 4 en 8 en dag 1) en tijdens voortgezette dagelijkse inname van glycyrrhizine (dag 3, 7 en 10). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	uur 0	uur 1	uur 2	uur 4	uur 8	dag 1	dag 3	dag 7	dag 10
dosis 0									
persoon 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 36	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00
gemiddeld	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.03	0.00	0.00
s.d.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.00	0.00
dosis 1									
persoon 14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 19	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.00	0.24	0.00
persoon 24	0.27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.30	0.36	0.41
persoon 25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 29	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.27	0.00
persoon 30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 31	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.36	0.00	0.00
persoon 33	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.00	0.46	0.00
gemiddeld	0.03	0.00	0.00	0.00	0.06	0.03	0.07	0.15	0.05
s.d.	0.09	0.00	0.00	0.00	0.12	0.09	0.15	0.19	0.14
dosis 2									
persoon 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.60	0.00	0.00	0.00	0.52
persoon 7	0.24	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.70
persoon 12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.55	0.78
persoon 13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.37	0.35	0.56
persoon 17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.58	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.36	0.61	0.56
persoon 22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.45	0.00	0.00
persoon 28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
gemiddeld	0.03	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00	0.13	0.22	0.35
s.d.	0.08	0.00	0.00	0.00	0.26	0.00	0.20	0.27	0.34
dosis 4									
persoon 4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.46	0.81	1.05	0.54
persoon 5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.55	0.27	1.07	1.01	0.55
persoon 9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.41	1.17	1.33	1.74
persoon 15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.91	0.35	0.81	1.94	0.97
persoon 23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	0.26	0.50	0.00	0.00
persoon 26	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.32	0.64	0.35	0.35
persoon 32	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34	0.69	0.51	0.38
persoon 34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.56	0.96	1.08	0.96
persoon 35	0.00	0.65	0.00	0.00	0.00	0.25	0.70	0.79	0.65
persoon 37	0.00	0.00	0.00	0.00	0.29	0.60	0.61	0.65	0.31
persoon 38	0.00	0.00	0.00	0.00	0.53	0.76	0.93	1.12	1.78
gemiddeld	0.00	0.06	0.00	0.00	0.24	0.42	0.81	0.89	0.75
s.d.	0.00	0.20	0.00	0.00	0.31	0.16	0.21	0.52	0.57

Tabel 2b Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma (mg/l), chronische studie. Individuele data, gemiddelden en standaarddeviatie (sd). Waarden vooraf (uur 0), tijdens glycyrrhizine inname (week 2, 4, 6 en 8) en vervolgens 3 en 14 dagen na beëindigen glycyrrhizine inname (respectievelijk dag 59 en week 10). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, waarde niet in analyse opgenomen

	uur 0	week 2	week 4	week 6	week 8	dag 59	week 10
dosis 0							
persoon 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 18	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 27	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 36	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 39	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
gemiddeld	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
s.d.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
dosis 1							
persoon 14	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 19	0.00	0.00	0.32	0.28	0.00	0.00	0.00
persoon 24	0.27	0.48	0.49	0.34	0.50	0.32	0.00
persoon 25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 29	0.00	0.00	0.00	0.25	0.32	0.60	0.00
persoon 30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 31	0.00	0.46	0.31	0.00	0.39	0.00	0.00
persoon 33	0.00	0.40	0.23	0.25	0.41	0.00	0.00
gemiddeld	0.03	0.18	0.15	0.12	0.18	0.10	0.00
s.d.	0.09	0.22	0.19	0.15	0.22	0.21	0.00
dosis 2							
persoon 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 6	0.00	0.00	0.49	0.43	0.79	0.00	0.00
persoon 7	0.24	0.27	0.31	0.41	0.40	0.00	0.00
persoon 12	0.00	0.52	0.70	0.53	0.65	0.00	0.00
persoon 13	0.00	0.38	0.82	0.69	0.62	0.00	0.00
persoon 17	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
persoon 20	0.00	0.00	0.47*	0.00*	0.00*	0.00*	0.00*
persoon 22	0.00	0.00	0.00	0.28	0.24	0.00	0.00
persoon 28	0.00	0.00	0.00	0.00	0.30	0.00	0.00
gemiddeld	0.03	0.13	0.29	0.29	0.38	0.00	0.00
s.d.	0.08	0.20	0.34	0.27	0.30	0.00	0.00
dosis 4							
persoon 4	0.00	0.78	1.39	1.09	1.16	0.00	0.00
persoon 5	0.00	1.23	0.96	0.92	1.84	0.00	0.00
persoon 9	0.00	1.54	1.05	1.71	1.89	0.80	0.00
persoon 15	0.00	1.00	0.98	1.27	0.32	0.00	0.00
persoon 23	0.00	0.00	0.66	0.33	0.40	0.00	0.00
persoon 26	0.00	1.00	1.01	0.56	0.00*	0.00*	0.00*
persoon 32	0.00	0.65	0.00	0.00	0.40	0.00	0.00
persoon 34	0.00	1.03	1.23	1.37	1.69	0.00	0.00
persoon 35	0.00	0.00	0.80	1.15	1.31	0.00	0.00
persoon 37	0.00	0.82	0.98	0.00	0.80	0.00	0.00
persoon 38	0.00	0.81	1.36	1.57	1.90	0.59	0.00
gemiddeld	0.00	0.81	0.95	0.91	1.17	0.14	0.00
s.d.	0.00	0.47	0.38	0.60	0.65	0.30	0.00

Tabel 3 Gewicht, gecorrigeerd (kg/kg). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	1.000	0.993	1.000	1.005	1.006	1.012	1.001	1.007	1.001	1.007	1.002
persoon 3	1.000	1.004	1.000	0.998	0.998	1.003	0.994	0.996	1.015	1.013	1.009
persoon 8	1.000	0.997	0.992	0.990	1.006	0.995	1.002	1.005	0.999	0.988	0.986
persoon 10	1.000	1.006	1.007	1.005	0.991	0.989	1.002	0.991	0.986	0.991	1.002
persoon 11	1.000	1.000	1.000	0.988	1.000	1.004	0.996	0.988	0.988	0.996	1.000
persoon 18	1.000	1.000	1.000	1.012	1.000	0.996	1.004	1.012	1.012	1.004	1.000
persoon 21	1.000	1.013	1.017	1.028	1.018	1.044	1.026	1.026	1.021	1.026	1.026
persoon 27	1.000	0.989	0.986	0.976	0.984	0.962	0.978	0.977	0.982	0.978	0.978
persoon 36	1.000	1.002	0.999	0.976	0.993	0.991	0.995	0.995	1.003	1.009	1.000
persoon 39	1.000	0.998	1.001	1.020	1.006	1.007	1.005	1.005	0.997	0.992	1.000
gemiddeld	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.001	1.000
s.d.	0.000	0.007	0.008	0.018	0.010	0.021	0.012	0.014	0.013	0.014	0.013
dosis 1											
persoon 14	1.000	1.004	1.005	1.017	0.986	1.002	0.981	1.006	1.021	1.011	1.014
persoon 16	1.000	1.014	1.020	1.014	0.982	0.988	0.998	0.993	1.010	1.004	0.982
persoon 19	1.000	1.016	1.015	1.027	1.000	1.004	1.011	1.004	1.036	1.020	1.016
persoon 24	1.000	1.007	1.011	1.005	1.035	1.030	1.042	1.044	1.064	1.052	1.060
persoon 25	1.000	1.021	1.005	1.003	0.999	1.003	1.014	1.020	1.039	1.041	1.021
persoon 29	1.000	1.038	1.014	1.003	1.012	1.011	1.005	1.012	1.001	1.019	1.027
persoon 30	1.000	0.997	0.994	0.990	1.000	0.968	0.991	0.983	0.978	0.981	0.983
persoon 31	1.000	1.011	1.008	0.967	0.977	0.984	0.977	0.969	0.988	0.950	0.984
persoon 33	1.000	1.022	1.002	0.982	1.017	1.009	1.017	1.008	1.003	0.997	1.000
gemiddeld	1.000	1.015	1.008	1.001	1.001	1.000	1.004	1.004	1.016	1.008	1.010
s.d.	0.000	0.012	0.008	0.019	0.018	0.018	0.020	0.022	0.027	0.031	0.025
dosis 2											
persoon 2	1.000	0.982	0.985	0.975	0.990	0.988	0.987	0.990	0.992	1.006	0.971
persoon 6	1.000	1.021	1.016	1.014	1.006	1.035	1.010	1.013	1.031	1.013	1.002
persoon 7	1.000	1.013	1.000	0.990	0.990	0.995	1.002	0.988	0.999	0.996	0.993
persoon 12	1.000	1.019	0.997	0.996	0.987	0.970	0.962	1.001	0.976	0.953	0.975
persoon 13	1.000	1.047	1.027	1.032	1.000	1.017	1.023	1.020	1.043	1.004	1.021
persoon 17	1.000	1.033	1.018	1.030	1.000	1.022	1.015	1.020	1.046	1.039	1.052
persoon 20	1.000	0.996	1.002	0.969	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	1.000	1.001	1.017	1.003	1.013	1.016	1.062	1.066	1.053	1.054	1.076
persoon 28	1.000	0.990	0.986	0.981	0.994	0.996	1.009	1.026	1.013	1.051	1.034
gemiddeld	1.000	1.011	1.005	0.999	0.998	1.005	1.009	1.016	1.019	1.014	1.015
s.d.	0.000	0.021	0.015	0.023	0.009	0.021	0.029	0.025	0.028	0.033	0.037
dosis 4											
persoon 4	1.000	1.005	1.031	1.022	0.998	1.003	1.018	1.021	1.031	1.013	1.002
persoon 5	1.000	0.997	1.008	1.029	0.998	1.003	0.994	0.989	0.976	0.965	0.954
persoon 9	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 15	1.000	1.033	1.012	1.015	1.000	0.988	0.981	1.001	1.019	0.985	0.981
persoon 23	1.000	1.026	1.000	1.011	0.996	1.011	1.065	1.019	1.046	1.050	1.073
persoon 26	1.000	1.001	1.025	1.003	1.047	1.049	1.056	missing	1.018*	missing	missing
persoon 32	1.000	1.004	1.001	0.984	0.988	0.978	0.980	0.992	0.991	0.957	0.976
persoon 34	1.000	1.021	1.010	1.023	1.016	1.016	1.025	1.017	1.003	0.989	0.984
persoon 35	1.000	1.010	missing	0.975	1.030	0.976	1.017	1.009	1.018	0.981	1.015
persoon 37	1.000	1.013	0.994	0.990	1.016	1.000	1.017	1.025	1.020	0.989	1.000
persoon 38	1.000	1.023	1.006	1.005	1.007	1.012	1.009	0.995	1.003	0.967	0.978
gemiddeld	1.000	1.013	1.010	1.006	1.010	1.004	1.016	1.007	1.012	0.988	0.996
s.d.	0.000	0.012	0.012	0.018	0.018	0.021	0.028	0.014	0.021	0.028	0.034

Missing, waarde ontbreekt; *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Van persoon 9 zijn de gewichtsdata niet betrokken in de analyse (zie tekst), in de tabel gerapporteerd als missing.

Tabel 4 *Systolische bloeddruk (mmHg). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	119.	124.	123.	119.	119.	115.	120.	117.	125.	114.	103.
persoon 3	117.	117.	127.	104.	118.	114.	120.	118.	122.	115.	114.
persoon 8	112.	112.	109.	119.	112.	109.	105.	111.	122.	122.	119.
persoon 10	131.	133.	126.	115.	105.	127.	113.	120.	118.	110.	122.
persoon 11	119.	114.	119.	124.	114.	112.	117.	119.	110.	114.	121.
persoon 18	110.	125.	112.	115.	116.	108.	103.	118.	114.	111.	119.
persoon 21	145.	120.	131.	138.	123.	122.	128.	127.	131.	125.	125.
persoon 27	124.	139.	127.	119.	112.	112.	117.	112.	105.	108.	109.
persoon 36	128.	123.	109.	114.	124.	116.	121.	120.	113.	114.	119.
persoon 39	129.	138.	133.	134.	129.	131.	137.	134.	136.	145.	143.
gemiddeld	123.	124.	122.	120.	117.	117.	118.	120.	120.	118.	119.
s.d.	10.	9.	9.	10.	7.	8.	10.	7.	10.	11.	11.
dosis 1											
persoon 14	124.	129.	123.	121.	117.	137.	115.	115.	124.	120.	124.
persoon 16	104.	102.	106.	110.	105.	103.	104.	102.	99.	100.	100.
persoon 19	117.	110.	108.	109.	109.	121.	105.	115.	109.	105.	118.
persoon 24	145.	136.	135.	141.	132.	135.	135.	133.	137.	123.	135.
persoon 25	137.	132.	120.	125.	126.	130.	121.	123.	120.	126.	138.
persoon 29	116.	114.	125.	124.	127.	117.	120.	120.	108.	134.	120.
persoon 30	113.	111.	120.	114.	118.	126.	113.	116.	108.	112.	120.
persoon 31	128.	124.	118.	111.	106.	111.	110.	112.	116.	115.	120.
persoon 33	123.	111.	111.	107.	116.	112.	111.	116.	124.	115.	126.
gemiddeld	123.	119.	118.	118.	117.	121.	115.	117.	116.	117.	122.
s.d.	13.	12.	9.	11.	10.	12.	9.	8.	11.	10.	11.
dosis 2											
persoon 2	118.	121.	111.	115.	112.	107.	106.	114.	110.	116.	112.
persoon 6	119.	116.	109.	114.	117.	118.	110.	111.	124.	108.	116.
persoon 7	131.	134.	119.	125.	124.	125.	123.	116.	124.	119.	133.
persoon 12	119.	129.	124.	116.	129.	122.	126.	120.	124.	121.	120.
persoon 13	94.	106.	104.	109.	102.	109.	112.	112.	117.	108.	110.
persoon 17	109.	122.	116.	110.	111.	116.	114.	106.	104.	113.	107.
persoon 20	114.	107.	117.	103.	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	122.	126.	138.	135.	135.	137.	128.	137.	126.	137.	139.
persoon 28	129.	120.	124.	125.	122.	117.	107.	110.	121.	123.	126.
gemiddeld	117.	120.	118.	117.	119.	119.	116.	116.	119.	118.	120.
s.d.	11.	9.	10.	10.	11.	10.	9.	9.	8.	9.	11.
dosis 4											
persoon 4	122.	133.	113.	115.	116.	117.	119.	120.	123.	103.	121.
persoon 5	138.	135.	135.	134.	125.	112.	137.	134.	118.	119.	122.
persoon 9	138.	125.	128.	128.	128.	113.	123.	135.	133.	135.	136.
persoon 15	121.	134.	133.	123.	116.	125.	122.	121.	128.	121.	120.
persoon 23	119.	124.	119.	125.	129.	122.	137.	128.	125.	109.	127.
persoon 26	131.	118.	126.	123.	137.	142.	137.	missing	missing	missing	missing
persoon 32	122.	126.	138.	135.	135.	137.	128.	137.	126.	137.	139.
persoon 34	136.	125.	125.	131.	135.	125.	127.	141.	127.	119.	127.
persoon 35	123.	113.	113.	118.	126.	133.	121.	130.	117.	132.	119.
persoon 37	110.	116.	114.	117.	112.	127.	113.	114.	122.	118.	114.
persoon 38	129.	122.	127.	131.	123.	113.	136.	131.	129.	143.	124.
gemiddeld	126.	125.	125.	125.	126.	124.	127.	129.	125.	124.	125.
s.d.	9.	7.	9.	7.	8.	10.	8.	8.	5.	13.	8.

Missing, waarde ontbreekt.

Tabel 5 *Diastolische bloeddruk (mmHg). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	67.7	63.0	62.0	66.0	59.7	58.3	62.0	62.3	58.0	51.0	46.3
persoon 3	72.0	68.7	72.7	63.3	69.0	67.3	76.0	75.3	72.3	70.0	68.0
persoon 8	64.0	56.7	64.0	70.3	59.7	57.0	52.7	53.7	70.7	64.3	58.3
persoon 10	66.3	64.7	68.3	48.3	47.7	63.7	52.7	58.0	54.0	54.0	62.0
persoon 11	71.3	66.0	66.7	72.3	70.0	65.7	62.3	66.0	65.3	62.7	70.7
persoon 18	61.7	66.7	63.0	64.0	67.3	64.0	58.3	64.7	71.3	66.7	73.7
persoon 21	83.3	68.7	76.3	80.7	72.0	75.7	73.7	77.0	75.7	78.3	77.7
persoon 27	75.3	73.7	72.7	70.0	63.0	68.3	62.7	63.3	48.3	64.7	64.0
persoon 36	65.3	71.7	67.7	63.0	74.0	62.0	69.7	69.7	61.3	68.0	69.3
persoon 39	73.0	70.7	76.7	80.3	81.3	76.3	77.0	81.0	85.7	85.0	88.3
gemiddeld	70.0	67.1	69.0	67.8	66.4	65.8	64.7	67.1	66.3	66.5	67.8
s.d.	6.4	4.9	5.3	9.4	9.3	6.4	9.0	8.6	11.1	10.1	11.4
dosis 1											
persoon 14	71.7	59.3	67.3	64.0	61.7	71.0	63.7	63.7	62.0	68.0	59.7
persoon 16	58.0	58.7	59.0	60.7	59.7	57.3	55.0	55.7	60.0	52.0	60.7
persoon 19	61.3	63.0	56.7	50.7	56.0	65.7	53.0	49.7	50.3	56.7	52.0
persoon 24	80.0	61.3	63.3	71.0	60.3	79.3	69.7	82.0	72.7	65.0	66.0
persoon 25	76.0	80.3	72.7	71.3	70.7	80.7	72.3	72.3	70.0	72.7	84.3
persoon 29	68.7	66.7	73.0	64.0	76.7	70.7	63.0	67.0	64.3	71.3	67.0
persoon 30	69.0	66.0	71.7	69.3	70.0	76.3	70.3	70.0	68.7	67.3	71.3
persoon 31	65.7	69.7	67.3	58.3	58.7	65.3	64.3	63.3	67.7	70.3	71.7
persoon 33	71.3	63.7	70.3	67.7	71.3	67.0	67.0	71.3	74.3	71.0	73.7
gemiddeld	69.1	65.4	66.8	64.1	65.0	70.4	64.3	66.1	65.6	66.0	67.4
s.d.	6.8	6.6	6.0	6.7	7.2	7.5	6.6	9.5	7.4	7.1	9.4
dosis 2											
persoon 2	67.7	67.3	63.0	68.0	65.0	60.3	49.3	67.0	62.0	68.3	76.0
persoon 6	74.3	70.7	66.0	69.0	70.7	69.7	67.3	64.0	63.7	69.7	67.0
persoon 7	69.0	77.3	71.3	78.0	73.0	73.0	78.7	69.7	75.3	72.3	81.3
persoon 12	75.0	80.7	83.3	65.0	72.7	76.3	76.3	74.0	77.7	69.3	76.7
persoon 13	54.0	59.0	56.0	62.3	58.3	59.0	60.3	64.0	63.7	55.3	58.0
persoon 17	64.0	64.0	65.7	56.7	53.3	59.3	62.3	54.0	57.7	67.7	52.7
persoon 20	60.3	63.3	66.3	59.7	missing	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	74.3	75.7	80.3	82.7	71.7	74.0	65.3	77.3	71.7	81.7	76.7
persoon 28	73.3	71.0	73.7	68.7	73.7	71.3	66.0	66.7	75.7	73.7	76.0
gemiddeld	68.0	69.9	69.5	67.8	67.3	67.9	65.7	67.1	68.4	69.7	70.5
s.d.	7.3	7.2	8.6	8.3	7.7	7.2	9.2	7.1	7.5	7.4	10.3
dosis 4											
persoon 4	72.3	80.7	69.7	70.7	66.3	67.0	67.3	71.3	76.7	58.3	71.0
persoon 5	75.7	82.3	70.7	71.7	72.7	66.0	72.3	69.0	67.3	64.3	70.7
persoon 9	67.0	65.7	61.3	67.3	73.7	54.3	67.3	80.3	77.0	80.0	87.0
persoon 15	77.3	76.3	80.7	76.0	66.3	76.7	71.0	71.7	76.7	75.7	71.7
persoon 23	74.3	69.7	72.3	66.7	76.3	69.7	70.3	70.3	66.0	74.7	76.7
persoon 26	72.3	64.0	73.0	68.3	76.3	82.7	79.7	missing	missing	missing	missing
persoon 32	74.3	75.7	80.3	82.7	71.7	74.0	65.3	77.3	71.7	81.7	76.7
persoon 34	67.0	71.7	72.0	76.7	70.7	73.7	76.0	87.3	67.3	69.7	74.7
persoon 35	69.3	61.0	61.0	68.0	76.0	69.3	65.7	73.7	64.0	69.7	65.0
persoon 37	51.7	62.0	58.3	66.3	65.0	71.0	67.0	64.0	68.3	51.7	63.7
persoon 38	74.0	70.7	74.0	74.7	70.3	63.0	81.0	72.7	77.7	79.0	72.3
gemiddeld	70.5	70.9	70.3	71.7	71.4	69.8	71.2	73.8	71.3	70.5	72.9
s.d.	7.1	7.3	7.4	5.2	4.1	7.5	5.5	6.5	5.3	9.9	6.6

Missing, waarde ontbreekt.

Tabel 6 Plasma renine activiteit (ng/ml). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10
dosis 0						
persoon 1	1.6	4.8	1.4	1.7	2.6	3.5
persoon 3	1.9	2.9	2.0	4.2	1.2	2.6
persoon 8	2.4	4.1	4.6	4.1	2.9	1.5
persoon 10	1.8	2.3	2.0	2.5	1.2	1.9
persoon 11	1.2	0.7	1.8	1.7	2.7	2.6
persoon 18	2.9	4.6	1.7	4.8	4.2	5.4
persoon 21	1.5	4.2	2.6	1.7	4.0	4.8
persoon 27	2.4	1.5	5.0	1.3	1.6	2.7
persoon 36	1.4	1.3	2.1	1.5	5.8	1.6
persoon 39	2.7	1.5	6.0	2.3	3.4	2.8
gemiddeld	2.0	2.8	2.9	2.6	3.0	2.9
s.d.	0.6	1.5	1.6	1.3	1.5	1.3
dosis 1						
persoon 14	2.9	1.5	4.1	4.9	3.9	3.4
persoon 16	2.9	1.4	2.4	1.3	2.8	1.4
persoon 19	2.0	0.8	4.6	2.6	2.5	2.2
persoon 24	2.2	3.3	1.3	1.4	0.8	3.3
persoon 25	6.0	1.9	1.4	3.4	3.1	4.0
persoon 29	3.0	4.3	2.7	3.8	7.0	4.7
persoon 30	1.7	2.7	1.6	6.8	1.0	6.6
persoon 31	1.3	3.6	2.4	3.9	3.2	1.9
persoon 33	10.9	2.2	4.4	3.2	4.0	7.2
gemiddeld	3.7	2.4	2.8	3.5	3.1	3.9
s.d.	3.0	1.2	1.3	1.7	1.8	2.0
dosis 2						
persoon 2	3.5	3.1	2.7	5.0	4.5	8.3
persoon 6	1.0	<0.2	1.0	0.4	2.2	1.4
persoon 7	1.7	0.4	0.5	1.7	3.9	0.4
persoon 12	1.7	0.4	0.4	0.8	0.5	2.1
persoon 13	0.6	0.4	2.6	<0.2	0.4	2.0
persoon 17	1.3	2.8	3.5	5.1	1.5	3.3
persoon 20	0.8	0.2	0.9*	missing	missing	missing
persoon 22	0.7	3.0	2.7	4.3	2.2	3.1
persoon 28	1.3	3.3	2.8	2.7	3.5	4.1
gemiddeld	1.4	1.5	2.0	2.5	2.3	3.1
s.d.	0.9	1.5	1.2	2.1	1.5	2.4
dosis 4						
persoon 4	1.5	<0.2	<0.2	0.3	<0.2	1.3
persoon 5	1.9	<0.2	<0.2	<0.2	0.3	2.0
persoon 9	1.1	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
persoon 15	1.0	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.6
persoon 23	4.5	2.9	10.4	2.6	7.9	2.0
persoon 26	1.8	0.3	<0.2	<0.2	4.1*	missing
persoon 32	3.8	<0.2	0.8	1.8	<0.2	4.9
persoon 34	3.0	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	2.6
persoon 35	1.6	missing	0.3	0.6	0.5	3.5
persoon 37	1.4	0.6	<0.2	0.2	0.3	1.4
persoon 38	1.1	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	0.2
gemiddeld	2.1	0.5	1.1	0.6	1.0	1.9
s.d.	1.2	0.9	3.1	0.8	2.4	1.5

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 7 Plasma aldosteron concentratie (nmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10
dosis 0						
persoon 1	0.54	1.28	0.51	0.73	1.07	1.02
persoon 3	0.36	0.76	0.24	0.67	0.22	0.67
persoon 8	1.09	1.98	0.88	1.42	0.97	1.03
persoon 10	0.73	1.08	0.99	1.19	1.10	0.67
persoon 11	0.24	0.30	0.39	0.36	1.35	1.24
persoon 18	0.64	1.18	0.40	0.92	0.77	0.94
persoon 21	0.44	0.78	0.95	0.39	1.78	1.31
persoon 27	0.32	0.31	0.94	0.53	0.54	0.39
persoon 36	0.48	0.41	0.66	0.32	1.34	0.40
persoon 39	0.69	0.74	1.74	0.69	0.74	0.98
gemiddeld	0.55	0.88	0.77	0.72	0.99	0.87
s.d.	0.25	0.52	0.44	0.36	0.45	0.32
dosis 1						
persoon 14	0.54	0.44	0.41	0.93	0.85	1.03
persoon 16	0.44	0.27	0.60	0.30	0.74	0.38
persoon 19	0.78	0.23	0.76	0.37	0.49	0.79
persoon 24	0.48	0.45	0.31	0.22	0.25	0.44
persoon 25	1.47	0.60	0.54	0.57	0.80	0.80
persoon 29	0.61	0.42	0.23	0.45	0.70	1.17
persoon 30	0.86	0.91	0.63	1.45	0.54	1.12
persoon 31	0.70	1.93	0.75	1.32	0.67	0.60
persoon 33	1.12	0.46	0.92	0.81	0.72	2.17
gemiddeld	0.78	0.63	0.57	0.71	0.64	0.94
s.d.	0.33	0.52	0.23	0.45	0.19	0.54
dosis 2						
persoon 2	1.08	1.19	1.29	1.98	1.08	2.45
persoon 6	0.37	0.23	0.47	0.16	0.40	0.28
persoon 7	0.36	0.22	0.27	0.26	0.93	0.59
persoon 12	0.27	0.12	0.16	0.19	0.15	0.42
persoon 13	0.31	0.08	0.11	0.10	0.09	0.38
persoon 17	0.78	0.78	1.05	1.70	0.71	0.88
persoon 20	0.11	0.09	0.08*	missing	missing	missing
persoon 22	0.31	0.94	0.74	1.14	0.65	0.79
persoon 28	0.18	0.59	0.63	0.41	1.03	0.78
gemiddeld	0.42	0.47	0.59	0.74	0.63	0.82
s.d.	0.31	0.42	0.42	0.76	0.38	0.69
dosis 4						
persoon 4	0.46	0.10	0.16	0.20	0.16	0.47
persoon 5	0.43	0.13	0.17	0.12	0.22	0.53
persoon 9	0.26	0.12	0.16	0.13	0.18	0.22
persoon 15	0.27	0.15	0.18	0.11	0.16	0.22
persoon 23	0.84	0.47	1.36	0.24	1.27	0.44
persoon 26	0.28	0.10	0.09	0.06	1.74*	missing
persoon 32	1.23	0.15	0.25	0.42	0.13	1.06
persoon 34	0.96	0.15	0.11	0.11	0.13	0.39
persoon 35	0.30	missing	0.11	0.14	0.11	0.70
persoon 37	0.79	0.32	0.27	0.24	0.21	0.47
persoon 38	0.90	0.18	0.22	0.21	0.19	0.23
gemiddeld	0.61	0.19	0.28	0.18	0.28	0.47
s.d.	0.34	0.12	0.36	0.10	0.35	0.26

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 8 *Plasma atriaal natriuretisch peptide (fmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*

	week 8	week 10
dosis 0		
persoon 1	14.4	15.8
persoon 3	10.1	13.9
persoon 8	23.0	23.1
persoon 10	13.3	28.5
persoon 11	7.2	11.1
persoon 18	10.7	12.6
persoon 21	11.8	11.9
persoon 27	15.4	16.8
persoon 36	10.4	8.8
persoon 39	15.8	11.7
gemiddeld	13.2	15.4
s.d.	4.4	6.1
dosis 1		
persoon 14	14.4	21.0
persoon 16	12.7	12.7
persoon 19	55.3	29.5
persoon 24	12.1	11.3
persoon 25	21.2	11.3
persoon 29	16.6	18.6
persoon 30	12.1	17.0
persoon 31	14.0	13.7
persoon 33	14.5	11.2
gemiddeld	19.2	16.3
s.d.	13.8	6.1
dosis 2		
persoon 2	18.0	10.1
persoon 6	12.0	12.8
persoon 7	10.5	17.6
persoon 12	missing	14.4
persoon 13	43.5	13.5
persoon 17	22.4	11.9
persoon 20	missing	missing
persoon 22	18.5	15.6
persoon 28	10.5	10.2
gemiddeld	19.3	13.3
s.d.	11.6	2.6
dosis 4		
persoon 4	17.6	14.9
persoon 5	23.0	16.4
persoon 9	29.7	12.1
persoon 15	16.3	12.7
persoon 23	15.7	25.8
persoon 26	33.0*	18.6*
persoon 32	16.9	9.2
persoon 34	14.8	6.7
persoon 35	25.4	12.3
persoon 37	21.9	12.3
persoon 38	26.2	8.4
gemiddeld	20.8	13.1
s.d.	5.2	5.3

Missing, waarde ontbreekt. Van persoon 26 (*) zijn de waarden bij staken (na 6 weken glycyrrhizine inname) en 2 weken na staken van glycyrrhizine inname weergegeven op tijdstippen week 8 en week 10. Aangezien deze deelnemer vanaf moment van uitval niet meer in de studie participeerde, zijn deze metingen niet in analyse opgenomen.

Tabel 9 *Excretie natrium in 24-uurs urine (mmol/mmol creatinine). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*

	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10
dosis 0						
persoon 1	11.41	13.11	17.31	4.36	18.66	18.06
persoon 3	11.40	11.56	15.39	14.47	14.07	14.39
persoon 8	14.10	11.90	19.27	13.33	10.95	16.67
persoon 10	missing	6.96	4.84	7.78	5.22	12.80
persoon 11	27.19	19.39	15.48	16.07	25.00	29.05
persoon 18	8.25	12.83	12.95	13.01	7.05	10.85
persoon 21	14.36	15.38	15.00	9.78	11.19	17.94
persoon 27	11.94	8.25	9.45	14.80	21.71	16.81
persoon 36	15.34	21.61	10.33	17.11	10.00	13.70
persoon 39	7.42	15.07	7.73	9.51	7.55	7.40
gemiddeld	13.49	13.61	12.78	12.02	13.14	15.77
s.d.	5.78	4.52	4.56	4.04	6.62	5.75
dosis 1						
persoon 14	7.00	15.33	16.32	3.80	10.38	16.72
persoon 16	11.74	12.78	8.13	13.19	10.00	14.81
persoon 19	13.78	11.65	13.13	12.69	13.64	22.59
persoon 24	20.53	15.48	10.28	15.06	19.86	17.61
persoon 25	3.89	11.89	16.38	15.42	15.48	8.90
persoon 29	13.67	11.43	6.89	3.11	4.42	7.77
persoon 30	5.26	15.56	7.27	9.17	15.94	9.90
persoon 31	10.99	4.42	9.26	2.66	0.73	10.09
persoon 33	11.67	14.08	11.39	9.62	12.84	12.27
gemiddeld	10.95	12.51	11.01	9.41	11.48	13.41
s.d.	5.08	3.47	3.61	5.12	5.93	4.89
dosis 2						
persoon 2	12.45	13.00	9.84	13.62	13.85	9.71
persoon 6	20.33	12.73	10.21	9.85	11.81	14.39
persoon 7	10.36	22.00	11.88	13.41	8.36	17.92
persoon 12	7.61	9.93	10.63	8.91	11.00	35.63
persoon 13	16.98	14.46	7.96	14.35	8.65	16.61
persoon 17	8.15	8.38	21.03	12.44	17.89	16.71
persoon 20	9.60	6.16	missing	missing	missing	missing
persoon 22	15.15	20.69	5.43	14.38	11.07	20.78
persoon 28	13.66	18.97	18.00	12.38	11.67	5.77
gemiddeld	12.70	14.04	11.87	12.42	11.79	17.19
s.d.	4.26	5.54	5.17	2.03	3.03	8.85
dosis 4						
persoon 4	6.22	11.08	7.97	8.27	11.34	6.96
persoon 5	11.57	9.68	14.09	10.36	13.91	13.16
persoon 9	26.10	27.92	21.67	22.40	28.46	34.80
persoon 15	11.09	21.39	6.40	10.78	10.67	14.30
persoon 23	24.43	13.83	6.98	14.49	14.56	26.67
persoon 26	26.04	13.81	19.82	18.92	missing	missing
persoon 32	13.93	12.92	13.33	11.47	11.36	14.12
persoon 34	18.93	15.15	16.73	10.91	10.65	10.95
persoon 35	16.48	11.56	17.07	14.16	6.80	10.71
persoon 37	10.42	10.14	14.92	10.92	15.87	17.32
persoon 38	25.00	12.32	7.67	10.20	17.33	24.59
gemiddeld	17.29	14.53	13.33	12.99	14.10	17.36
s.d.	7.21	5.46	5.38	4.24	5.89	8.65

Missing, waarde ontbreekt.

Tabel 10 *Excretie kalium in 24-uurs urine (mmol/mmol creatinine). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*

	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10
dosis 0						
persoon 1	9.58	7.96	7.56	4.36	6.22	10.00
persoon 3	5.27	6.51	6.97	6.35	5.28	3.74
persoon 8	9.61	6.79	6.50	4.20	5.09	6.96
persoon 10	missing	3.72	7.42	9.44	5.07	4.91
persoon 11	12.19	10.00	13.23	12.50	12.50	15.71
persoon 18	7.31	7.88	6.95	5.48	6.39	6.28
persoon 21	8.38	6.77	8.93	9.63	7.46	8.73
persoon 27	6.27	4.68	3.97	8.16	5.12	5.80
persoon 36	6.57	9.03	7.17	5.56	8.26	6.79
persoon 39	3.66	5.07	7.63	3.93	3.96	3.50
gemiddeld	7.65	6.84	7.63	6.96	6.54	7.24
s.d.	2.59	1.96	2.33	2.86	2.45	3.60
dosis 1						
persoon 14	3.75	11.17	7.06	9.15	9.24	10.31
persoon 16	7.03	6.91	7.85	5.16	7.19	7.72
persoon 19	7.33	9.34	9.70	7.68	10.61	8.45
persoon 24	5.61	5.81	5.65	5.54	5.78	4.49
persoon 25	4.59	3.18	7.25	4.20	5.89	3.70
persoon 29	7.83	5.48	6.08	1.86	2.39	8.09
persoon 30	8.75	7.94	6.73	10.42	7.03	6.70
persoon 31	4.35	3.89	5.64	5.18	4.27	7.07
persoon 33	5.31	4.15	7.92	4.21	4.82	5.91
gemiddeld	6.06	6.43	7.10	5.93	6.36	6.94
s.d.	1.74	2.67	1.30	2.68	2.51	2.04
dosis 2						
persoon 2	8.30	6.50	6.13	7.87	5.77	2.48
persoon 6	11.00	8.18	8.94	5.59	7.22	9.65
persoon 7	7.68	8.00	4.84	8.41	8.63	7.93
persoon 12	8.07	3.78	6.77	7.34	5.83	16.87
persoon 13	10.16	7.50	4.26	5.64	3.24	11.45
persoon 17	9.41	9.82	11.55	6.63	8.29	11.58
persoon 20	1.20	3.17	missing	missing	missing	missing
persoon 22	9.59	9.14	7.62	7.40	7.69	9.74
persoon 28	6.34	6.67	6.80	4.52	5.95	3.46
gemiddeld	7.97	6.97	7.11	6.68	6.58	9.14
s.d.	2.90	2.25	2.32	1.32	1.75	4.63
dosis 4						
persoon 4	5.04	3.98	6.89	5.73	6.19	5.49
persoon 5	8.43	6.03	9.55	5.42	9.78	6.32
persoon 9	7.97	6.04	11.33	9.60	5.77	10.40
persoon 15	8.48	8.06	5.30	4.78	5.17	7.21
persoon 23	10.33	5.70	7.46	5.80	10.38	11.54
persoon 26	6.25	4.88	5.51	5.85	missing	missing
persoon 32	7.70	5.97	6.47	5.29	8.81	11.96
persoon 34	8.30	6.34	6.63	11.82	5.76	5.68
persoon 35	7.81	5.23	8.29	6.23	6.90	9.46
persoon 37	5.83	6.29	4.13	3.56	5.56	6.96
persoon 38	4.50	5.61	6.31	9.60	10.00	9.19
gemiddeld	7.33	5.83	7.08	6.70	7.43	8.42
s.d.	1.73	1.01	2.03	2.51	2.08	2.40

Missing, waarde ontbreekt.

Tabel 11 Plasma natrium concentratie (mmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	141.	142.	139.	137.	140.	141.	142.	139.	142.	141.	139.
persoon 3	146.	143.	138.	139.	142.	142.	142.	140.	144.	142.	141.
persoon 8	141.	143.	140.	140.	141.	141.	142.	140.	142.	140.	139.
persoon 10	141.	140.	136.	137.	141.	141.	139.	138.	143.	139.	140.
persoon 11	139.	143.	141.	139.	145.	143.	143.	144.	141.	143.	145.
persoon 18	142.	145.	139.	138.	144.	141.	142.	141.	141.	140.	142.
persoon 21	142.	138.	139.	139.	142.	142.	142.	142.	142.	142.	143.
persoon 27	144.	141.	138.	142.	141.	141.	142.	140.	140.	140.	144.
persoon 36	144.	139.	138.	143.	141.	141.	143.	141.	140.	143.	142.
persoon 39	148.	139.	139.	145.	146.	143.	145.	143.	145.	144.	140.
gemiddeld	143.	141.	139.	140.	142.	142.	142.	141.	142.	141.	142.
s.d.	3.	2.	1.	3.	2.	1.	1.	2.	2.	2.	2.
dosis 1											
persoon 14	139.	146.	140.	137.	144.	141.	141.	143.	141.	140.	140.
persoon 16	142.	146.	142.	140.	146.	144.	144.	143.	141.	140.	142.
persoon 19	137.	146.	141.	140.	144.	142.	143.	143.	142.	143.	146.
persoon 24	145.	142.	142.	143.	144.	146.	144.	143.	143.	144.	147.
persoon 25	141.	136.	136.	140.	140.	140.	141.	141.	140.	139.	144.
persoon 29	144.	139.	144.	142.	142.	143.	142.	143.	142.	143.	146.
persoon 30	146.	139.	137.	145.	141.	142.	141.	141.	141.	144.	140.
persoon 31	144.	139.	137.	145.	142.	141.	141.	142.	140.	143.	141.
persoon 33	146.	141.	139.	147.	144.	144.	143.	145.	147.	143.	141.
gemiddeld	143.	142.	140.	142.	143.	143.	142.	143.	142.	142.	143.
s.d.	3.	4.	3.	3.	2.	2.	1.	1.	2.	2.	3.
dosis 2											
persoon 2	145.	141.	140.	138.	141.	141.	141.	141.	142.	139.	140.
persoon 6	142.	141.	138.	138.	139.	141.	143.	139.	141.	141.	139.
persoon 7	143.	142.	138.	139.	143.	145.	143.	142.	141.	141.	142.
persoon 12	140.	145.	142.	138.	146.	143.	143.	143.	143.	143.	141.
persoon 13	141.	146.	142.	139.	144.	144.	144.	143.	143.	142.	142.
persoon 17	139.	142.	140.	138.	142.	142.	140.	141.	141.	142.	137.
persoon 20	140.	144.	144.	141.	148.*	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	143.	135.	138.	141.	141.	140.	138.	140.	140.	139.	142.
persoon 28	143.	138.	140.	143.	143.	141.	143.	143.	141.	142.	145.
gemiddeld	142.	142.	140.	139.	142.	142.	142.	142.	142.	141.	141.
s.d.	2.	3.	2.	2.	2.	2.	2.	2.	1.	1.	2.
dosis 4											
persoon 4	142.	141.	138.	139.	141.	141.	143.	140.	142.	139.	141.
persoon 5	144.	144.	141.	140.	143.	145.	144.	141.	144.	142.	144.
persoon 9	144.	145.	142.	139.	141.	142.	143.	144.	145.	143.	139.
persoon 15	138.	144.	141.	140.	143.	144.	143.	143.	146.	139.	141.
persoon 23	143.	139.	140.	144.	142.	144.	142.	141.	142.	141.	143.
persoon 26	142.	139.	141.	145.	141.	146.	144.	missing	141.*	missing	missing
persoon 32	145.	140.	139.	146.	144.	141.	141.	144.	144.	143.	140.
persoon 34	143.	141.	142.	145.	142.	143.	144.	143.	139.	138.	138.
persoon 35	145.	141.	missing	145.	143.	143.	142.	142.	143.	140.	138.
persoon 37	145.	143.	140.	147.	143.	144.	144.	143.	140.	139.	141.
persoon 38	145.	141.	140.	146.	143.	143.	144.	145.	144.	143.	141.
gemiddeld	143.	142.	140.	143.	142.	143.	143.	143.	143.	141.	141.
s.d.	2.	2.	1.	3.	1.	2.	1.	2.	2.	2.	2.

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 12 Plasma kalium concentratie (mmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	3.8	3.7	3.6	3.8	3.7	3.7	3.7	3.9	4.1	4.8	4.3
persoon 3	3.7	3.7	3.9	4.7	4.1	4.0	4.0	3.8	3.8	4.7	4.2
persoon 8	3.9	4.2	3.8	4.3	4.0	4.5	4.2	4.3	3.9	4.7	4.2
persoon 10	3.7	4.0	4.0	4.1	4.1	4.1	4.0	4.1	4.3	4.9	4.3
persoon 11	3.7	5.0	4.8	3.6	4.3	4.2	4.8	5.0	4.8	4.7	4.7
persoon 18	4.5	3.9	4.0	3.7	4.2	4.3	4.6	4.1	4.0	4.5	3.8
persoon 21	3.9	3.8	3.7	3.6	3.7	4.0	3.8	4.4	4.1	4.2	4.3
persoon 27	3.6	4.4	3.9	4.3	3.9	4.9	4.2	4.2	5.3	5.6	4.6
persoon 36	4.5	4.5	4.3	4.4	4.0	5.4	4.3	4.9	4.6	4.0	4.1
persoon 39	4.5	4.9	4.2	4.3	4.4	4.2	4.2	4.6	4.2	5.2	4.1
gemiddeld	4.0	4.2	4.0	4.1	4.0	4.3	4.2	4.3	4.3	4.7	4.3
s.d.	0.4	0.5	0.3	0.4	0.2	0.5	0.3	0.4	0.5	0.5	0.3
dosis 1											
persoon 14	3.7	4.0	3.9	4.5	4.2	4.0	4.4	4.2	4.3	4.2	4.4
persoon 16	3.4	4.2	3.4	4.1	4.0	3.9	3.8	4.0	3.9	4.0	3.4
persoon 19	3.5	4.1	3.9	3.9	4.2	3.9	4.4	4.0	3.9	4.4	4.3
persoon 24	4.3	3.9	4.4	4.5	4.3	4.0	4.1	4.3	4.1	4.5	4.2
persoon 25	3.8	3.8	4.0	3.7	3.7	3.7	3.6	4.0	4.4	4.3	3.7
persoon 29	3.9	4.0	3.9	3.8	3.7	4.1	3.9	3.9	4.1	4.3	4.0
persoon 30	3.9	4.1	3.9	4.2	3.8	4.2	4.0	4.0	4.3	4.1	4.1
persoon 31	4.0	4.2	4.2	4.3	3.9	4.2	3.9	4.3	4.2	4.5	4.0
persoon 33	3.8	3.8	3.8	4.0	3.8	4.1	4.0	4.1	3.9	3.8	3.7
gemiddeld	3.8	4.0	3.9	4.1	4.0	4.0	4.0	4.1	4.1	4.2	4.0
s.d.	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.2	0.3
dosis 2											
persoon 2	4.0	4.1	3.9	4.1	4.2	3.9	4.3	4.0	4.2	4.3	4.4
persoon 6	4.0	4.2	3.6	4.2	3.5	4.3	3.7	4.4	4.2	5.4	4.2
persoon 7	3.5	3.7	3.4	3.5	3.8	3.6	3.7	3.6	4.0	5.0	4.1
persoon 12	3.9	4.1	3.8	3.8	3.7	3.6	3.7	4.1	3.5	4.6	4.1
persoon 13	3.6	3.5	3.5	3.6	3.8	3.6	3.7	3.6	3.5	4.0	4.3
persoon 17	3.8	4.2	3.6	3.9	4.7	4.2	4.3	4.3	4.2	4.3	4.1
persoon 20	3.4	3.9	2.8	3.1	3.7*	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	4.2	4.0	3.8	4.0	4.1	3.7	3.8	3.9	4.4	4.1	4.5
persoon 28	4.2	4.3	4.1	3.9	3.8	3.9	4.2	4.1	4.8	4.7	4.3
gemiddeld	3.8	4.0	3.6	3.8	3.9	3.9	3.9	4.0	4.1	4.5	4.3
s.d.	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.2
dosis 4											
persoon 4	4.0	3.8	3.6	3.9	3.9	4.1	4.3	4.0	3.7	4.6	4.4
persoon 5	3.3	3.6	3.7	3.3	3.3	3.5	3.6	3.8	3.3	4.9	4.2
persoon 9	4.0	3.7	3.9	4.0	3.9	4.2	3.9	4.4	3.5	4.8	5.1
persoon 15	4.7	4.0	3.4	3.5	3.6	3.5	3.4	3.3	3.4	4.5	4.0
persoon 23	4.2	3.8	4.2	3.8	4.0	3.6	4.1	4.0	4.9	4.7	4.2
persoon 26	3.8	3.5	3.9	3.1	3.6	3.7	3.5	missing	4.5*	missing	missing
persoon 32	4.2	3.9	3.8	4.2	3.8	4.3	4.1	3.6	4.4	4.1	4.0
persoon 34	4.3	3.7	3.4	4.1	3.9	4.3	4.1	3.5	4.0	4.0	4.1
persoon 35	4.0	4.0	missing	3.7	3.7	3.8	3.6	4.0	4.2	3.7	4.2
persoon 37	3.9	3.8	4.1	3.8	4.2	3.8	4.0	3.8	4.0	4.5	3.9
persoon 38	3.5	3.4	2.8	3.1	3.2	3.5	3.2	3.1	3.1	2.7	3.5
gemiddeld	4.0	3.7	3.7	3.7	3.7	3.8	3.8	3.8	3.9	4.3	4.2
s.d.	0.4	0.2	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.6	0.7	0.4

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 13 Plasma bicarbonaat concentratie (mmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	26.7	24.2	missing	23.9	25.8	27.6	26.5	26.8	26.3	26.7	26.2
persoon 3	27.2	28.1	28.5	26.9	29.3	29.1	26.8	25.7	27.0	27.2	24.4
persoon 8	23.9	24.7	25.1	24.5	24.9	24.6	24.4	23.2	24.6	23.6	21.8
persoon 10	23.4	24.8	24.7	22.8	25.9	26.6	25.6	22.3	24.6	22.4	22.3
persoon 11	26.9	28.3	27.0	27.0	26.6	27.2	29.2	26.1	25.3	26.0	27.2
persoon 18	28.6	28.4	26.3	26.9	27.2	27.2	30.3	14.9	22.2	26.7	27.2
persoon 21	23.7	27.2	24.9	26.0	25.4	24.4	23.6	25.5	24.2	24.5	24.8
persoon 27	26.3	29.1	26.0	26.7	26.1	27.4	24.5	25.0	26.6	26.2	28.8
persoon 36	28.9	29.0	30.7	29.2	30.4	31.6	27.6	29.6	26.0	26.9	32.1
persoon 39	29.9	26.0	27.2	29.0	29.1	30.8	26.8	29.0	26.9	27.2	27.8
gemiddeld	26.6	27.0	26.7	26.3	27.1	27.7	26.5	24.8	25.4	25.7	26.3
s.d.	2.3	1.9	1.9	2.1	1.9	2.3	2.1	4.1	1.5	1.7	3.1
dosis 1											
persoon 14	26.6	25.8	28.2	25.5	24.7	27.4	28.7	27.1	25.0	21.5	23.5
persoon 16	28.7	26.7	27.7	28.5	27.7	28.6	31.1	27.2	27.3	27.2	28.0
persoon 19	25.6	26.0	27.5	27.1	24.6	24.6	27.3	23.7	23.2	23.2	24.4
persoon 24	27.1	28.7	27.4	25.2	27.4	26.5	25.4	25.7	23.8	25.5	28.9
persoon 25	23.0	23.6	22.4	22.8	24.4	23.2	23.7	20.9	23.5	20.6	24.3
persoon 29	25.5	29.8	29.1	25.5	28.6	26.7	27.2	29.4	25.4	27.7	25.0
persoon 30	25.1	26.1	25.3	22.7	28.6	28.6	25.4	24.5	27.5	24.5	27.0
persoon 31	24.9	26.4	25.9	25.1	24.5	29.3	24.6	26.7	23.5	25.2	27.2
persoon 33	27.7	27.2	26.9	28.6	29.6	32.5	27.0	30.8	27.5	26.0	29.6
gemiddeld	26.0	26.7	26.7	25.7	26.7	27.5	26.7	26.2	25.2	24.6	26.4
s.d.	1.7	1.8	2.0	2.1	2.1	2.7	2.3	3.0	1.8	2.4	2.2
dosis 2											
persoon 2	25.8	24.8	28.0	26.0	28.2	27.3	24.7	27.8	25.1	26.8	21.9
persoon 6	26.3	27.2	29.3	27.8	27.6	28.1	29.3	29.3	28.6	26.8	25.3
persoon 7	26.7	25.5	26.5	26.1	24.0	27.7	24.1	24.8	23.3	27.0	24.3
persoon 12	28.8	27.2	30.4	27.2	28.0	27.0	32.5	25.4	27.0	25.5	26.6
persoon 13	30.7	29.4	29.1	26.4	26.4	28.6	28.9	27.2	27.0	26.6	26.3
persoon 17	29.5	27.9	28.9	29.7	27.6	28.3	29.4	26.4	26.9	27.5	26.6
persoon 20	32.3	34.6	34.5	36.4	34.5*	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	24.6	26.8	25.5	25.6	27.9	28.3	23.2	22.0	25.7	23.2	27.8
persoon 28	24.7	29.7	25.4	24.6	23.3	26.4	24.6	27.1	23.1	25.8	28.4
gemiddeld	27.7	28.1	28.6	27.8	26.6	27.7	27.1	26.3	25.8	26.1	25.9
s.d.	2.7	2.9	2.8	3.6	1.9	0.8	3.4	2.2	1.9	1.4	2.1
dosis 4											
persoon 4	25.6	24.2	28.2	28.1	27.5	25.6	27.2	25.3	28.9	25.8	25.3
persoon 5	24.8	26.7	28.9	27.8	24.6	28.6	27.0	27.0	25.9	24.8	25.7
persoon 9	24.7	26.5	missing	26.8	26.9	21.9	28.5	28.8	28.8	25.8	25.3
persoon 15	25.6	24.8	27.2	30.3	29.7	29.2	33.6	27.7	32.8	25.9	29.0
persoon 23	24.7	25.4	26.0	26.9	23.4	27.2	23.5	22.7	22.9	23.6	23.2
persoon 26	24.6	27.0	26.6	28.5	25.3	29.6	27.3	missing	24.0*	missing	missing
persoon 32	24.7	28.0	27.7	28.2	28.3	30.5	26.0	26.9	27.7	27.2	26.9
persoon 34	25.9	28.6	28.8	27.2	27.8	30.6	26.2	29.9	26.7	24.9	27.0
persoon 35	26.6	25.5	missing	27.6	27.6	31.0	25.6	27.0	25.2	25.8	26.4
persoon 37	27.9	25.5	28.3	28.9	28.3	31.2	26.1	27.8	26.5	27.8	31.4
persoon 38	25.7	26.3	27.0	28.0	26.6	29.8	26.0	27.4	28.3	27.8	28.6
gemiddeld	25.5	26.2	27.6	28.0	26.9	28.7	27.0	27.1	27.4	25.9	26.9
s.d.	1.0	1.3	1.0	1.0	1.8	2.8	2.5	2.0	2.6	1.4	2.3

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

TABEL 14 Plasma chloor concentratie (mmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	101.	105.	103.	105.	104.	104.	104.	103.	106.	103.	102.
persoon 3	104.	103.	103.	104.	104.	103.	104.	104.	107.	102.	104.
persoon 8	102.	104.	missing	106.	106.	105.	106.	106.	105.	103.	104.
persoon 10	101.	103.	103.	104.	105.	104.	104.	104.	107.	103.	106.
persoon 11	102.	105.	106.	106.	109.	107.	104.	108.	109.	107.	107.
persoon 18	104.	104.	104.	106.	105.	104.	105.	107.	107.	103.	104.
persoon 21	106.	101.	102.	103.	106.	108.	106.	103.	102.	105.	105.
persoon 27	104.	103.	103.	106.	104.	105.	106.	106.	104.	106.	107.
persoon 36	104.	103.	101.	105.	103.	102.	104.	103.	102.	106.	101.
persoon 39	105.	105.	105.	104.	105.	106.	104.	106.	106.	106.	103.
gemiddeld	103.	104.	103.	105.	105.	105.	105.	105.	106.	104.	104.
s.d.	2.	1.	2.	1.	2.	2.	1.	2.	2.	2.	2.
dosis 1											
persoon 14	102.	107.	103.	103.	107.	104.	104.	105.	104.	106.	105.
persoon 16	102.	107.	106.	106.	108.	106.	106.	106.	105.	103.	103.
persoon 19	98.	108.	105.	108.	109.	105.	106.	109.	109.	108.	108.
persoon 24	105.	104.	105.	106.	105.	107.	105.	104.	104.	108.	107.
persoon 25	107.	104.	105.	106.	105.	107.	106.	109.	104.	106.	109.
persoon 29	106.	101.	103.	104.	101.	105.	103.	102.	100.	106.	108.
persoon 30	107.	104.	105.	111.	103.	105.	104.	107.	101.	108.	104.
persoon 31	108.	106.	106.	110.	106.	105.	106.	107.	105.	107.	106.
persoon 33	106.	106.	105.	108.	104.	103.	104.	104.	106.	105.	104.
gemiddeld	105.	105.	105.	107.	105.	105.	105.	106.	104.	106.	106.
s.d.	3.	2.	1.	3.	3.	1.	1.	2.	3.	2.	2.
dosis 2											
persoon 2	104.	103.	104.	104.	104.	103.	105.	104.	106.	102.	103.
persoon 6	101.	103.	102.	103.	103.	103.	104.	102.	104.	100.	101.
persoon 7	104.	106.	103.	103.	109.	106.	106.	107.	108.	104.	107.
persoon 12	102.	106.	105.	105.	108.	106.	104.	107.	107.	104.	105.
persoon 13	101.	106.	105.	104.	107.	106.	105.	106.	107.	103.	106.
persoon 17	101.	104.	103.	104.	106.	105.	104.	106.	105.	104.	103.
persoon 20	99.	98.	102.	97.	101.*	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	106.	100.	103.	107.	103.	102.	103.	104.	101.	103.	104.
persoon 28	106.	101.	104.	108.	106.	106.	105.	106.	105.	105.	108.
gemiddeld	103.	103.	103.	104.	106.	105.	105.	105.	105.	103.	105.
s.d.	2.	3.	1.	3.	2.	2.	1.	2.	2.	2.	2.
dosis 4											
persoon 4	103.	106.	103.	104.	103.	105.	105.	104.	103.	102.	103.
persoon 5	103.	104.	103.	104.	106.	104.	106.	102.	106.	102.	106.
persoon 9	103.	108.	105.	102.	102.	104.	102.	104.	104.	103.	100.
persoon 15	100.	105.	103.	102.	102.	104.	102.	104.	103.	100.	100.
persoon 23	108.	106.	105.	108.	106.	106.	106.	106.	105.	107.	108.
persoon 26	105.	104.	105.	106.	104.	106.	105.	missing	102.*	missing	missing
persoon 32	106.	106.	105.	108.	104.	102.	105.	107.	104.	104.	105.
persoon 34	105.	104.	107.	108.	105.	106.	107.	102.	101.	102.	102.
persoon 35	107.	107.	missing	108.	105.	104.	106.	107.	106.	103.	103.
persoon 37	104.	106.	104.	108.	104.	105.	106.	105.	102.	100.	102.
persoon 38	104.	107.	104.	107.	105.	105.	106.	107.	101.	103.	102.
gemiddeld	104.	106.	104.	106.	104.	105.	105.	105.	104.	103.	103.
s.d.	2.	1.	1.	2.	1.	1.	2.	2.	2.	2.	3.

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 15 Plasma calcium concentratie (mmol/l). Individuele data, gemiddelden en standaard deviatie (sd). Dosis 0, dosis 1, dosis 2 en dosis 4 respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht

	week 0	week 1	week 2	week 3	week 4	week 5	week 6	week 7	week 8	week 9	week 10
dosis 0											
persoon 1	2.56	2.37	2.38	2.30	2.37	2.26	2.34	2.41	2.36	2.36	2.43
persoon 3	2.55	2.46	2.42	2.42	2.46	2.41	2.37	2.36	2.37	2.39	2.50
persoon 8	2.55	2.46	2.53	2.46	2.45	2.46	2.43	2.42	2.47	2.40	2.48
persoon 10	2.52	2.43	2.35	2.40	2.45	2.46	2.48	2.45	2.44	2.40	2.47
persoon 11	2.44	2.32	2.40	2.31	2.33	2.20	2.29	2.37	2.29	2.27	2.42
persoon 18	2.45	2.38	2.35	2.29	2.41	2.36	2.35	2.34	2.36	2.38	2.40
persoon 21	2.42	2.54	2.55	2.47	2.45	2.34	2.43	2.45	2.50	2.53	2.67
persoon 27	2.42	2.42	2.38	2.40	2.47	2.37	2.37	2.33	2.33	2.45	2.57
persoon 36	2.39	2.45	2.65	2.44	2.35	2.43	2.54	2.48	2.39	2.36	2.43
persoon 39	2.52	2.40	2.42	2.39	2.48	2.28	2.44	2.49	2.40	2.45	2.36
gemiddeld	2.48	2.42	2.44	2.39	2.42	2.36	2.40	2.41	2.39	2.40	2.47
s.d.	0.06	0.06	0.10	0.07	0.05	0.09	0.07	0.06	0.06	0.07	0.09
dosis 1											
persoon 14	2.37	2.38	2.49	2.36	2.41	2.36	2.37	2.42	2.49	2.41	2.46
persoon 16	2.53	2.41	2.35	2.46	2.43	2.38	2.42	2.35	2.44	2.35	2.42
persoon 19	2.55	2.27	2.34	2.35	2.31	2.38	2.33	2.38	2.29	2.39	2.42
persoon 24	2.49	2.48	2.56	2.47	2.46	2.39	2.48	2.44	2.38	2.47	2.58
persoon 25	2.37	2.32	2.32	2.41	2.36	2.23	2.36	2.29	2.34	2.34	2.32
persoon 29	2.39	2.43	2.47	2.46	2.55	2.41	2.49	2.48	2.39	2.48	2.44
persoon 30	2.39	2.43	2.43	2.33	2.36	2.36	2.41	2.40	2.51	2.41	2.41
persoon 31	2.30	2.35	2.41	2.37	2.39	2.32	2.37	2.47	2.36	2.54	2.32
persoon 33	2.42	2.44	2.66	2.53	2.49	2.48	2.53	2.63	2.53	2.46	2.45
gemiddeld	2.42	2.39	2.45	2.42	2.42	2.37	2.42	2.43	2.41	2.43	2.42
s.d.	0.08	0.07	0.11	0.07	0.07	0.07	0.07	0.10	0.08	0.07	0.08
dosis 2											
persoon 2	2.45	2.40	2.39	2.33	2.37	2.28	2.39	2.31	2.42	2.27	2.45
persoon 6	2.63	2.50	2.41	2.51	2.48	2.47	2.48	2.48	2.51	2.60	2.64
persoon 7	2.51	2.34	2.35	2.30	2.38	2.36	2.40	2.30	2.33	2.37	2.49
persoon 12	2.29	2.22	2.29	2.27	2.41	2.27	2.23	2.38	2.34	2.41	2.45
persoon 13	2.58	2.43	2.50	2.48	2.59	2.49	2.40	2.51	2.48	2.53	2.56
persoon 17	2.37	2.24	2.29	2.29	2.40	2.26	2.30	2.34	2.35	2.23	2.38
persoon 20	2.36	2.35	2.21	2.47	2.43*	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 22	2.46	2.47	2.44	2.45	2.52	2.42	2.45	2.35	2.45	2.35	2.55
persoon 28	2.36	2.41	2.43	2.36	2.32	2.25	2.38	2.36	2.40	2.44	2.47
gemiddeld	2.45	2.37	2.37	2.38	2.43	2.35	2.38	2.38	2.41	2.40	2.50
s.d.	0.11	0.10	0.09	0.09	0.09	0.10	0.08	0.08	0.07	0.12	0.08
dosis 4											
persoon 4	2.43	2.29	2.26	2.43	2.49	2.37	2.39	2.42	2.48	2.41	2.55
persoon 5	2.48	2.46	2.42	2.29	2.39	2.34	2.38	2.41	2.39	2.50	2.49
persoon 9	2.54	2.28	2.29	2.46	2.52	2.52	2.52	2.53	2.47	2.41	2.56
persoon 15	2.61	2.42	2.52	2.50	2.58	2.41	2.42	2.48	2.58	2.65	2.63
persoon 23	2.37	2.31	2.39	2.40	2.46	2.34	2.36	2.34	2.35	2.45	2.43
persoon 26	2.53	2.38	2.45	2.48	2.37	2.37	2.35	missing	2.45*	missing	missing
persoon 32	2.33	2.34	2.38	2.49	2.42	2.38	2.39	2.36	2.49	2.48	2.39
persoon 34	2.37	2.41	2.41	2.37	2.30	2.25	2.43	2.37	2.40	2.46	2.45
persoon 35	2.31	2.25	missing	2.35	2.27	2.25	2.32	2.29	2.29	2.39	2.30
persoon 37	2.52	2.47	2.61	2.45	2.55	2.38	2.55	2.51	2.43	2.64	2.57
persoon 38	2.41	2.42	2.41	2.46	2.48	2.37	2.53	2.47	2.36	2.51	2.56
gemiddeld	2.45	2.37	2.41	2.43	2.44	2.36	2.42	2.42	2.42	2.49	2.49
s.d.	0.10	0.08	0.10	0.07	0.10	0.07	0.08	0.08	0.08	0.09	0.10

Missing, waarde ontbreekt. *, deelnemer participeerde niet meer in de studie, meting niet in analyse opgenomen.

Tabel 16: *Verdeling van klachten naar dosisgroepen, weergegeven in persoonsdagen. Groep A, B, C en D komt overeen met respectievelijk dosisgroep 0, 1, 2 en 4, respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht (pag 1 van 3)*

Hoofdpijn	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	639	545	512	594
licht	53	64	50	113
matig	6	20	12	42
ernstig	2	1	7	7

Misselijkheid	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	682	605	547	708
licht	13	22	22	36
matig	5	3	9	10
ernstig	0	0	3	2

Overgeven	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	700	627	580	748
licht	0	2	0	2
matig	0	1	0	3
ernstig	0	0	1	3

Niet lekker voelen	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	652	586	517	680
licht	38	39	38	55
matig	9	4	18	17
ernstig	1	1	8	4

Moeheid	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	525	538	491	589
licht	129	83	66	120
matig	37	9	22	41
ernstig	9	0	2	6

Sufheid	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	647	610	541	725
licht	37	20	21	21
matig	13	0	16	7
ernstig	3	0	3	3

Tabel 16 (pag 2 van 3)

Slaperigheid

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	608	592	520	711
licht	67	36	38	32
matig	21	2	21	10
ernstig	4	0	2	3

Verm concentratie

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	650	598	528	686
licht	42	31	43	51
matig	5	1	9	19
ernstig	3	0	1	0

Hartkloppingen

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	698	628	578	755
licht	2	2	3	1

Benauwdheid

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	696	630	562	756
licht	4	0	18	0
matig	0	0	1	0

Duizeligheid

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	675	619	566	728
licht	19	11	13	27
matig	6	0	2	0
ernstig	0	0	0	1

Dorstig gevoel

	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	669	610	480	681
licht	26	17	84	63
matig	4	3	16	12
ernstig	1	0	1	0

Tabel 16 (pag 3 van 3)

Toename urineren				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	690	622	545	716
licht	6	8	24	32
matig	4	0	12	8

Afname eetlust				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	649	577	567	725
licht	40	45	5	27
matig	10	8	8	4
ernstig	1	0	1	0

Pijn in bovenbuik				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	690	608	566	740
licht	5	17	5	11
matig	4	5	8	3
ernstig	1	0	2	2

Verand ontlasting				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	674	608	570	646
licht	21	15	10	103
matig	4	6	1	5
ernstig	1	1	0	2

Prikkelingen arm..				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	692	628	580	729
licht	5	2	1	23
matig	3	0	0	4

Dik gezicht enz				
	groep A	groep B	groep C	groep D
afwezig	688	627	519	661
licht	12	2	50	48
matig	0	1	10	47
ernstig	0	0	2	0

Tabel 17a: *Energie inname (kJoule/dag)*

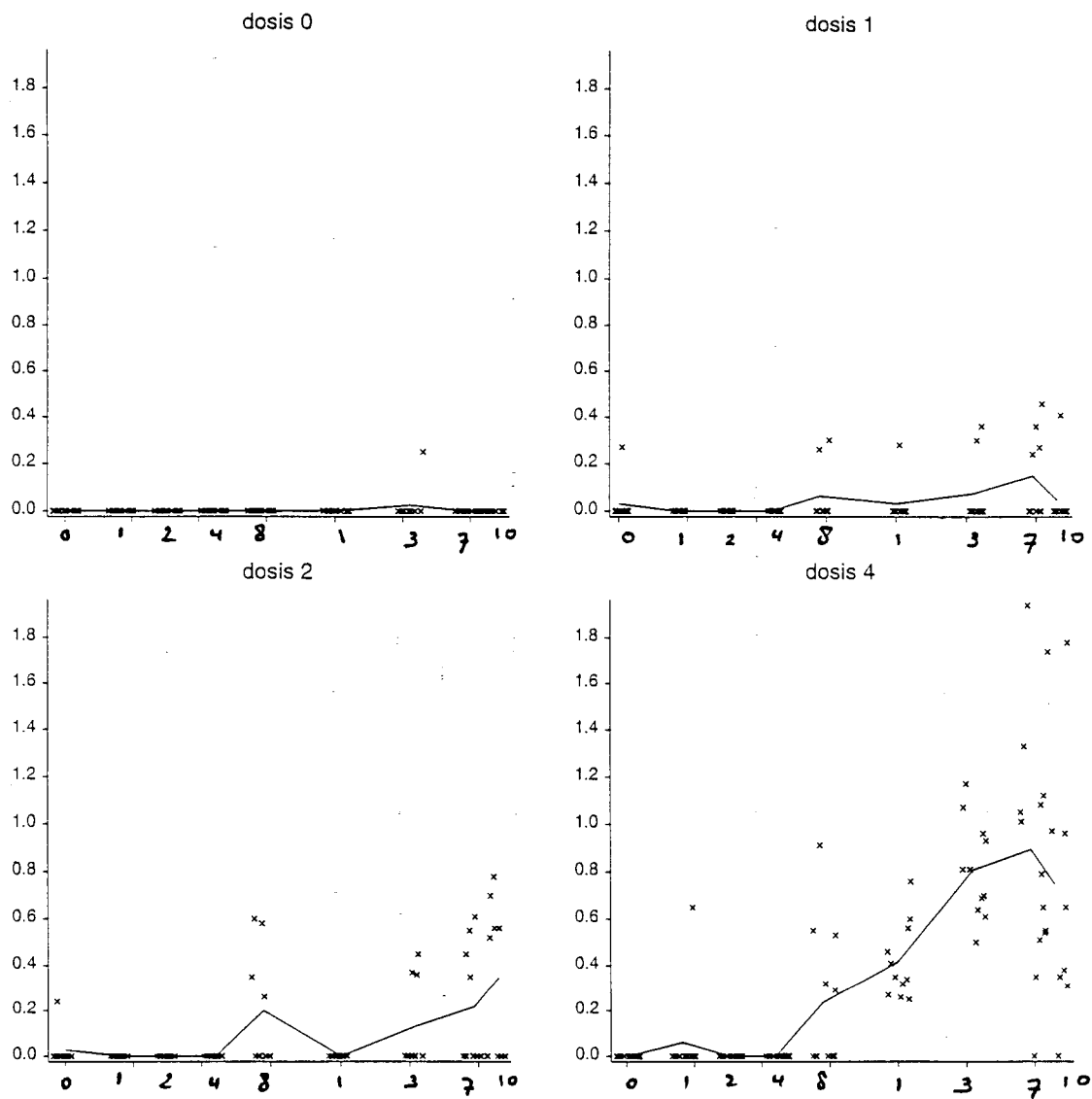
	<u>week -1</u>	<u>week 2</u>	<u>week 4</u>	<u>week 6</u>	<u>week 8</u>	<u>week 10</u>
dosis 0						
persoon 1	12857	12668	13189	14771	11353	10671
persoon 3	11527	11013	10255	11604	11669	12339
persoon 8	8611	9351	9638	8420	8178	9193
persoon 10	10020	9169	6947	10981	7914	6760
persoon 11	9362	9282	10111	9587	8861	14586
persoon 18	11816	10617	11593	9629	10726	5646
persoon 21	9697	11050	8890	7593	8988	9296
persoon 27	14801	9833	8356	7558	6465	8040
persoon 36	11861	10222	12002	10820	10472	9425
persoon 39	10028	9477	10071	9576	8824	8881
gemiddeld	11058	10268	10105	10054	9345	9484
dosis 1						
persoon 14	8438	8591	8671	5519	7628	7193
persoon 16	7493	8973	6576	8867	9374	6074
persoon 19	7002	7531	8062	10187	8887	9883
persoon 24	6772	8748	8933	9202	7095	6823
persoon 25	13659	13117	9139	9902	7467	10345
persoon 29	10496	7106	7704	7487	5483	5076
persoon 30	12571	9255	7776	11786	12274	11191
persoon 31	10397	8294	9926	9702	9155	9905
persoon 33	7050	7203	9254	7838	6499	5900
gemiddeld	9320	8758	8449	8943	8207	8043
dosis 2						
persoon 2	10283	10533	14015	10739	9360	9931
persoon 6	5876	6304	6167	5352	6891	6705
persoon 7	9266	8860	11255	9979	13611	7553
persoon 12	10641	13951	11117	9891	7643	11030
persoon 13	7684	10535	9892	17665	10504	9138
persoon 17	13887	12901	13742	12703	10358	13302
persoon 20	13179	9396	missing	missing	missing	missing
persoon 22	10697	8733	11913	7291	10296	9367
persoon 28	11374	8956	10202	8274	6690	8704
gemiddeld	9964	10097	11038	10237	9419	9466
dosis 4						
persoon 4	10040	10830	8380	12030	8189	10689
persoon 5	11601	10970	10970	11043	11187	11507
persoon 9	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 15	6649	5725	6248	5808	6188	6426
persoon 23	12621	10552	14666	11010	12753	12772
persoon 26	8058	7163	8277	7824	8098	missing
persoon 32	8736	8704	7658	6302	7092	7499
persoon 34	7473	8786	10870	8620	7882	8804
persoon 35	8285	7354	9079	9341	9498	9546
persoon 37	9197	7838	11534	7605	8409	7857
persoon 38	12999	9410	9015	9794	8562	5840
gemiddeld	9658	8736	9893	9231	8974	9180

Tabel 17b: Natrium inname (mg/dag; omrekeningsfactor 1/23 naar mmol/dag)

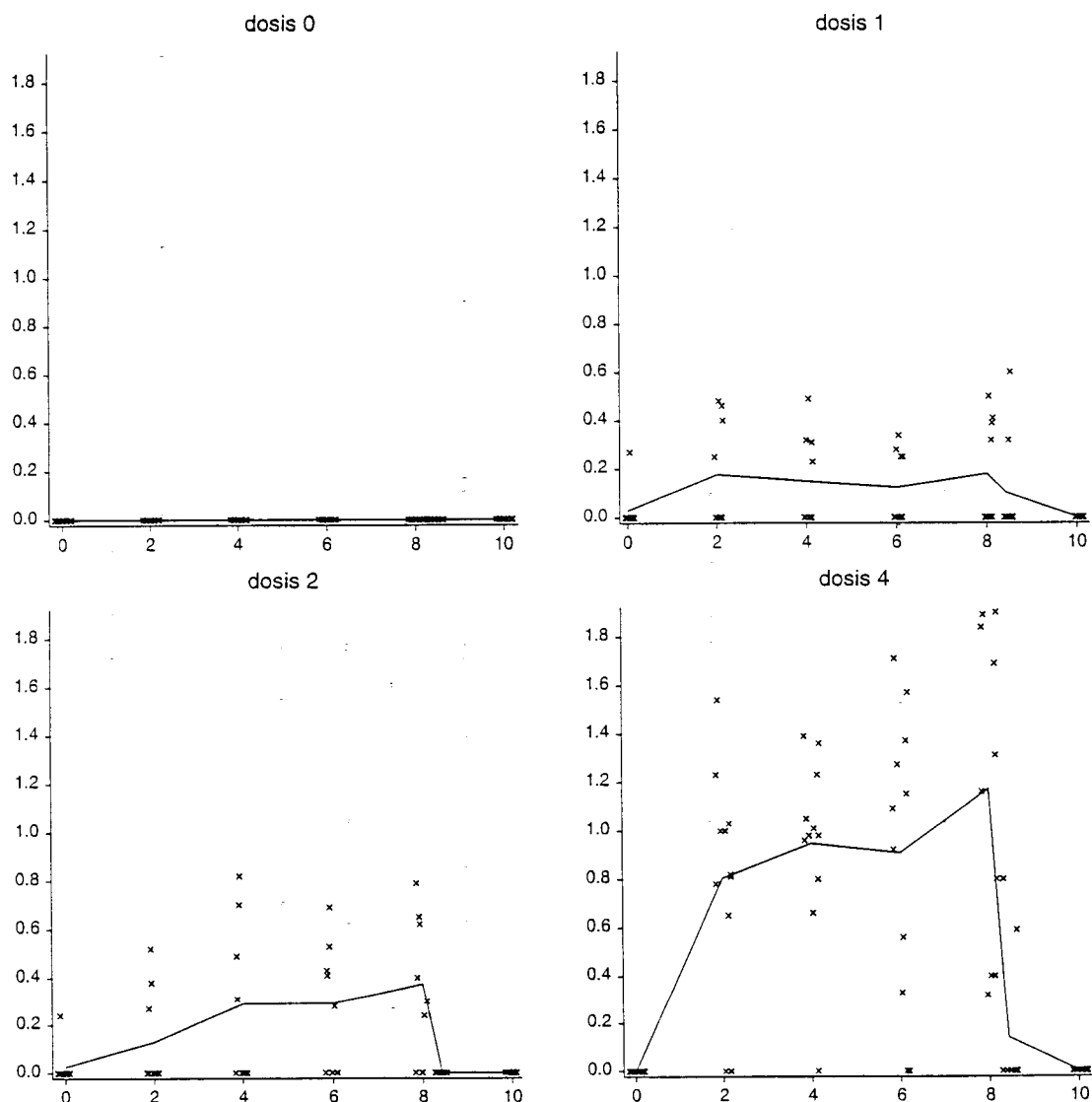
	<u>week 0</u>	<u>week 2</u>	<u>week 4</u>	<u>week 6</u>	<u>week 8</u>	<u>week 10</u>
dosis 0						
persoon 1	4029	4503	4422	3346	3827	3518
persoon 3	4031	5776	3420	3662	4420	3760
persoon 8	1680	3569	2936	1915	3201	3151
persoon 10	2346	2976	2510	4845	1795	1579
persoon 11	4181	3177	3247	3721	3062	5442
persoon 18	3628	2815	2702	2185	2678	2007
persoon 21	2777	3650	2874	2695	2879	3165
persoon 27	3813	2481	2950	2153	2129	3004
persoon 36	3176	3268	3642	3147	2827	4312
persoon 39	3226	2693	4121	2956	2371	2644
gemiddeld	3289	3491	3282	3063	2919	3258
dosis 1						
persoon 14	2744	2971	2525	1881	1997	1961
persoon 16	2588	2784	2145	2435	2582	2607
persoon 19	2237	2421	2812	2522	2438	2981
persoon 24	2585	3120	3213	2872	2577	2945
persoon 25	4657	4934	3227	3364	3161	2657
persoon 29	2257	2310	2078	1771	2126	1157
persoon 30	3010	3294	2194	3509	3437	3666
persoon 31	3841	2018	2978	3382	1687	2453
persoon 33	2556	1923	2812	2543	1850	1846
gemiddeld	2942	2864	2665	2698	2428	2475
dosis 2						
persoon 2	3198	3141	4173	3748	2981	3190
persoon 7	1817	3734	3082	2550	3524	2569
persoon 6	2625	2268	2245	1700	1670	2201
persoon 12	2879	5442	3805	3468	3832	3038
persoon 13	3388	3967	3573	7640	2810	2891
persoon 17	3530	4006	4162	3175	2544	3464
persoon 20	4395	3369	missing	missing	missing	missing
persoon 22	3088	2426	3654	2731	3361	3658
persoon 28	2533	2584	3782	1621	1623	2103
gemiddeld	2882	3446	3560	3329	2793	2889
dosis 4						
persoon 4	3668	3525	2987	4460	2498	4136
persoon 5	4058	2541	4210	3534	3400	3347
persoon 9	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 15	2664	3513	2140	1881	2065	2425
persoon 23	4412	3625	5528	4234	4126	4400
persoon 26	3379	3255	3200	2988	2233	missing
persoon 32	2560	3141	2844	1813	2062	2731
persoon 34	2582	3230	3481	2702	2101	2640
persoon 35	3023	2764	4226	5490	3514	3321
persoon 37	2802	2474	3030	2350	2962	2167
persoon 38	3808	3548	2527	2505	2632	1850
gemiddeld	3377	3164	3481	3349	2837	2698

Tabel 17c Water inname (g/dag)

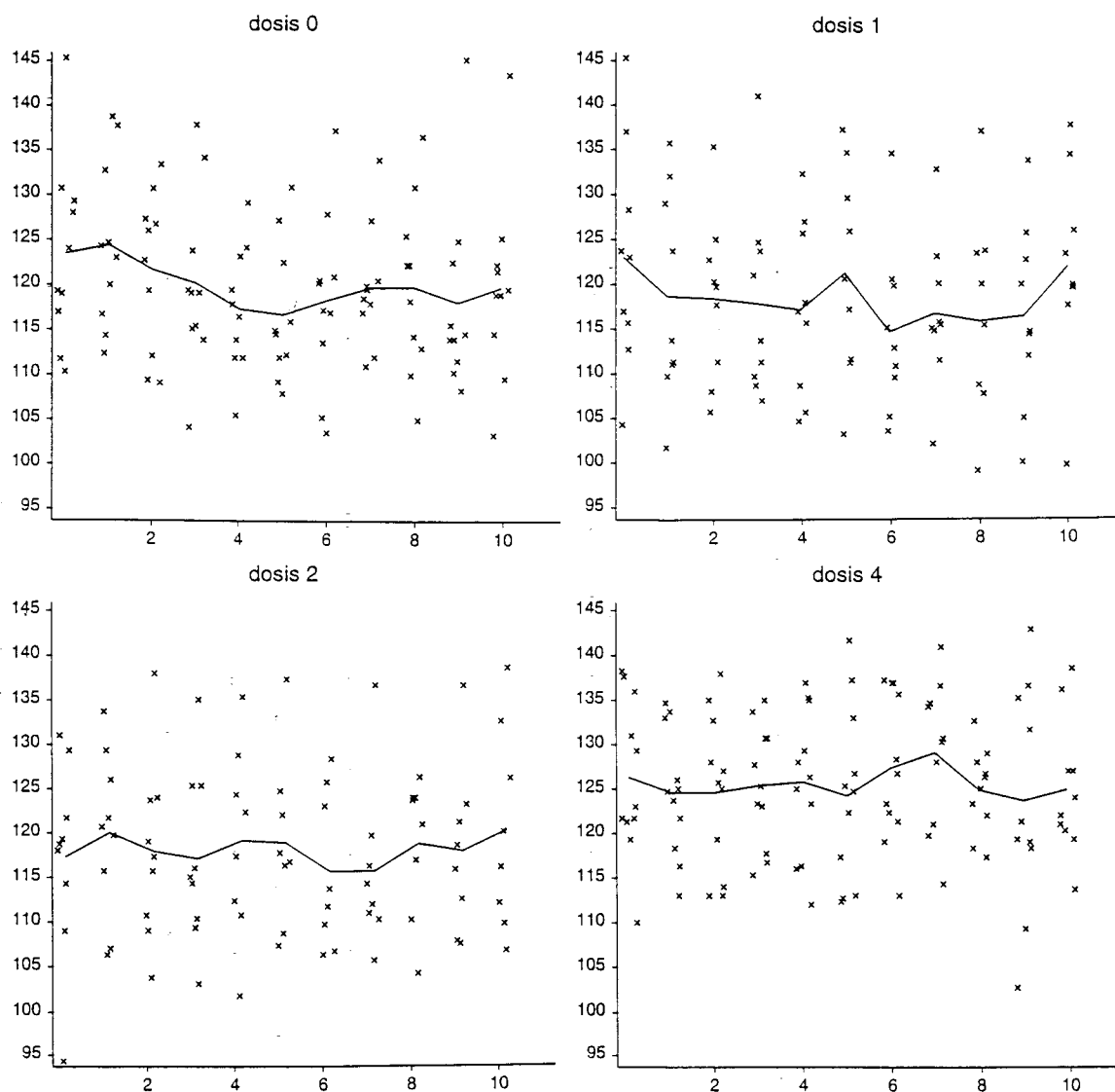
	week 0	week 2	week 4	week 6	week 8	week 10
dosis 0						
persoon 1	2596	1548	1792	2278	2045	2018
persoon 3	2371	2693	2166	2013	2069	2013
persoon 8	2220	2477	2125	2287	1881	1971
persoon 10	2379	1487	2462	1613	2339	1596
persoon 11	4615	5372	6062	5353	5215	4407
persoon 18	1642	1975	1816	1617	2145	1731
persoon 21	1826	2111	1644	1487	2043	1482
persoon 27	2781	2959	2470	2453	1654	2274
persoon 36	1386	2149	1671	1263	1296	1935
persoon 39	1783	1492	1858	2029	1967	1706
gemiddeld	2360	2426	2407	2239	2265	2113
dosis 1						
persoon 14	1870	2246	1985	1398	1948	1640
persoon 16	1779	1782	1351	1391	1336	838
persoon 19	1521	1730	1607	2099	2107	1698
persoon 24	1562	2168	1683	1640	1340	1084
persoon 25	2390	1974	2386	2210	1552	1886
persoon 29	2609	1946	2011	2341	1698	1589
persoon 30	2270	1844	1950	2276	2026	2363
persoon 31	2387	2037	2430	2284	1939	2269
persoon 33	2042	2166	1697	1728	1697	1661
gemiddeld	2048	1988	1900	1930	1738	1670
dosis 2						
persoon 2	2994	2925	3847	3013	2978	2608
persoon 6	3752	3332	3025	2240	2270	2158
persoon 7	2895	2738	2143	2329	3583	2082
persoon 12	2326	2384	2571	2120	2594	2236
persoon 13	2897	2598	2701	1835	1412	2291
persoon 17	1869	2743	1586	2688	2260	1619
persoon 20	2322	2299	missing	missing	missing	missing
persoon 22	2275	1721	2343	2070	2124	1775
persoon 28	1876	1875	1488	1655	1351	1650
gemiddeld	2610	2540	2463	2244	2321	2052
dosis 4						
persoon 4	2649	2630	1915	2442	2346	2245
persoon 5	1955	1937	1739	1699	1567	1353
persoon 9	missing	missing	missing	missing	missing	missing
persoon 15	1447	1414	1900	1289	1671	1661
persoon 23	2029	2308	3194	3572	2831	2914
persoon 26	2738	2527	2216	2245	2338	missing
persoon 32	2285	2922	2708	2798	3037	2312
persoon 34	1427	1574	1554	1055	2118	1806
persoon 35	1558	1530	1945	1549	1949	1959
persoon 37	1533	1469	1759	1828	1596	1290
persoon 38	1515	1321	1952	1865	1755	1230
gemiddeld	1872	1857	2019	1949	2019	1807



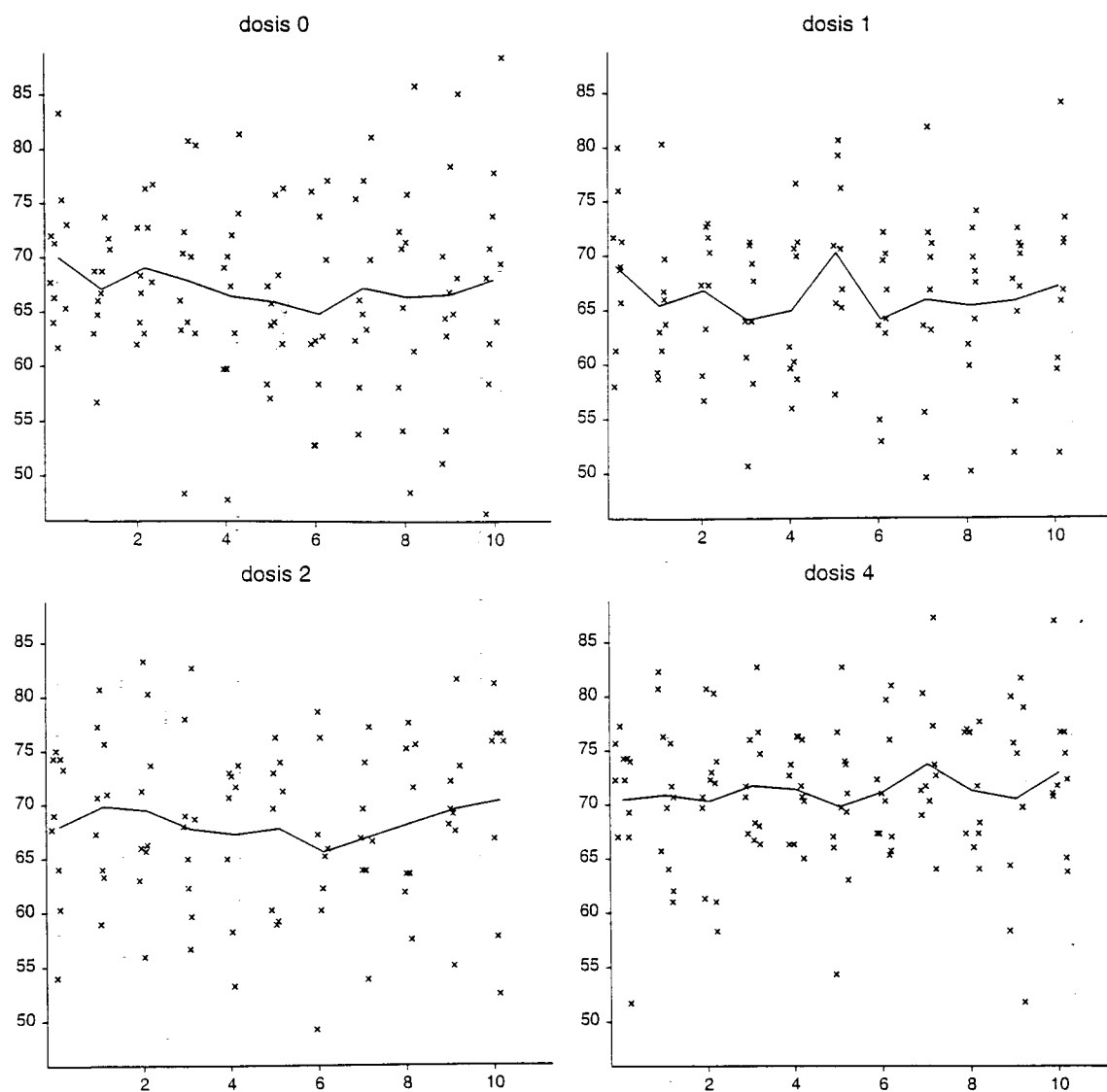
Figuur 1a: Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma (mg/l). Individuele data en gemiddelden. Waarden vooraf (uur 0), na de eerste dosis glycyrrhizine (uur 1, 2, 4 en 8 en dag 1) en tijdens voortgezette dagelijkse inname van glycyrrhizine (dag 3, 7 en 10). Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



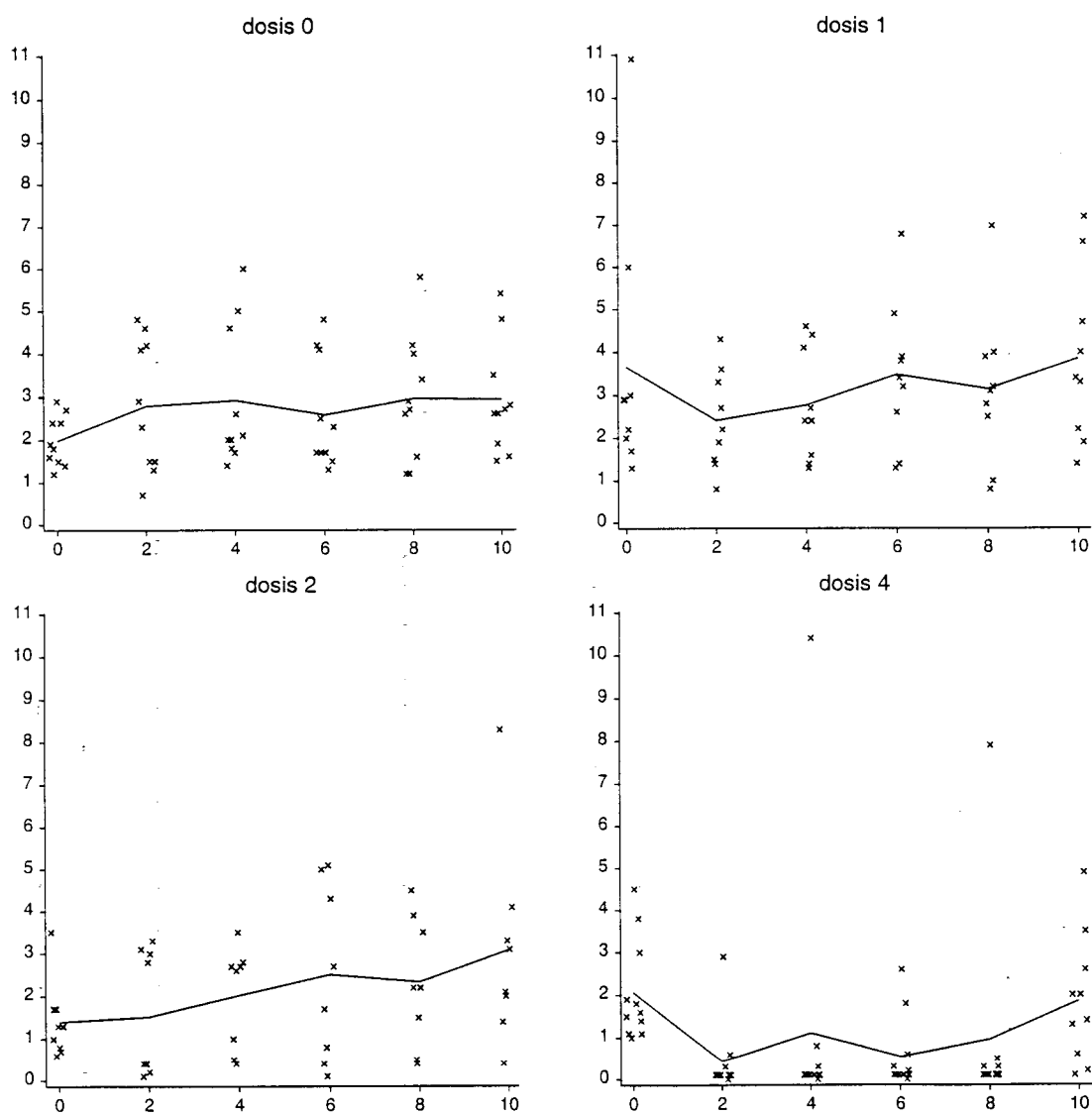
Figuur 1b: Glycyrrhetinezuur concentratie in plasma (mg/l). Individuele data en gemiddelden. Waarden vooraf (uur 0), tijdens glycyrrhizine inname (week 2, 4, 6 en 8) en vervolgens 3 en 14 dagen na beëindigen glycyrrhizine inname (respectievelijk dag 59 en week 10). Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



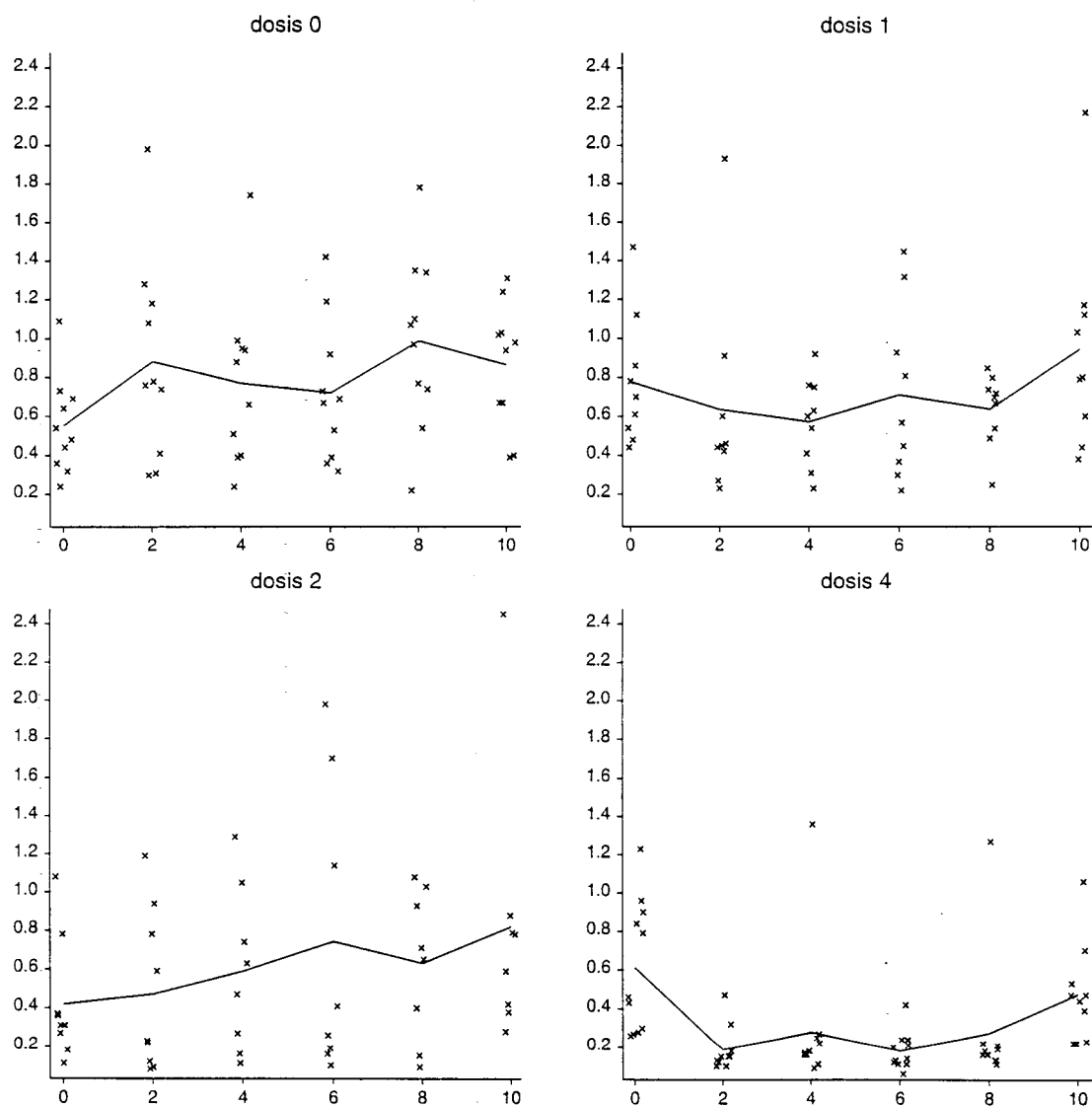
Figuur 2: *Systolische bloeddruk (mmHg). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht*



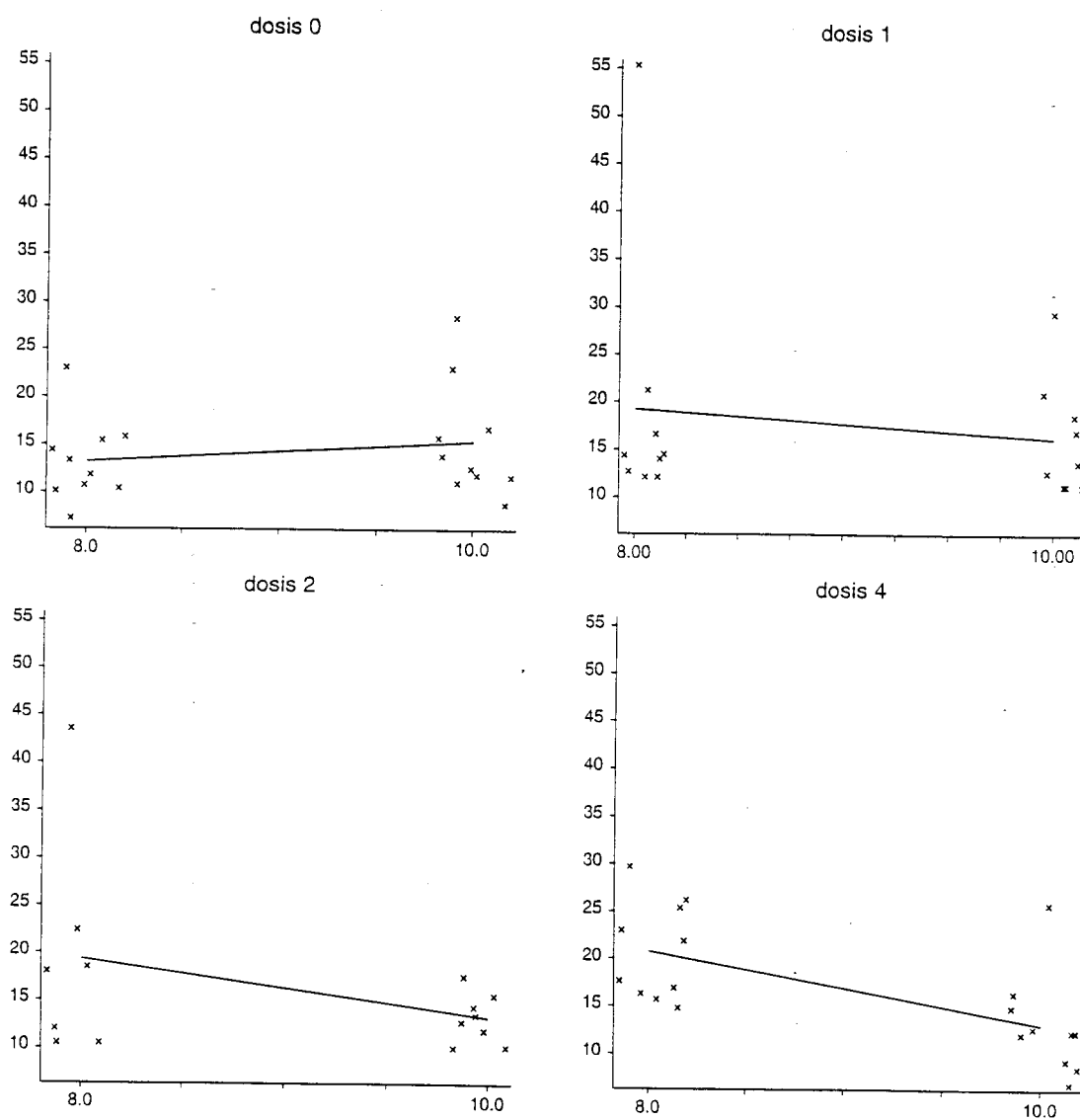
Figuur 3: Diastolische bloeddruk (mmHg). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



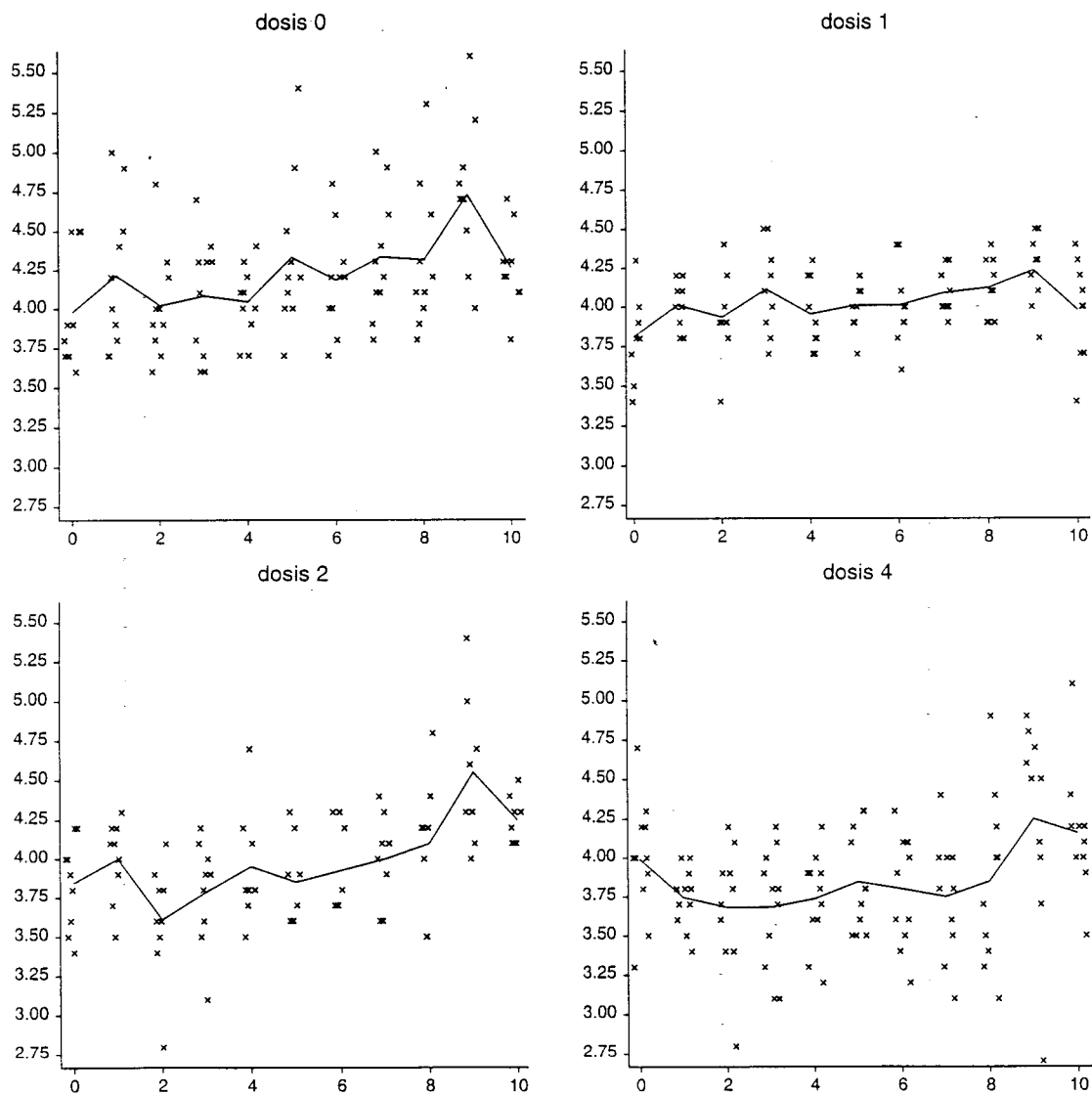
Figuur 4: Plasma renine activiteit (ng/ml). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



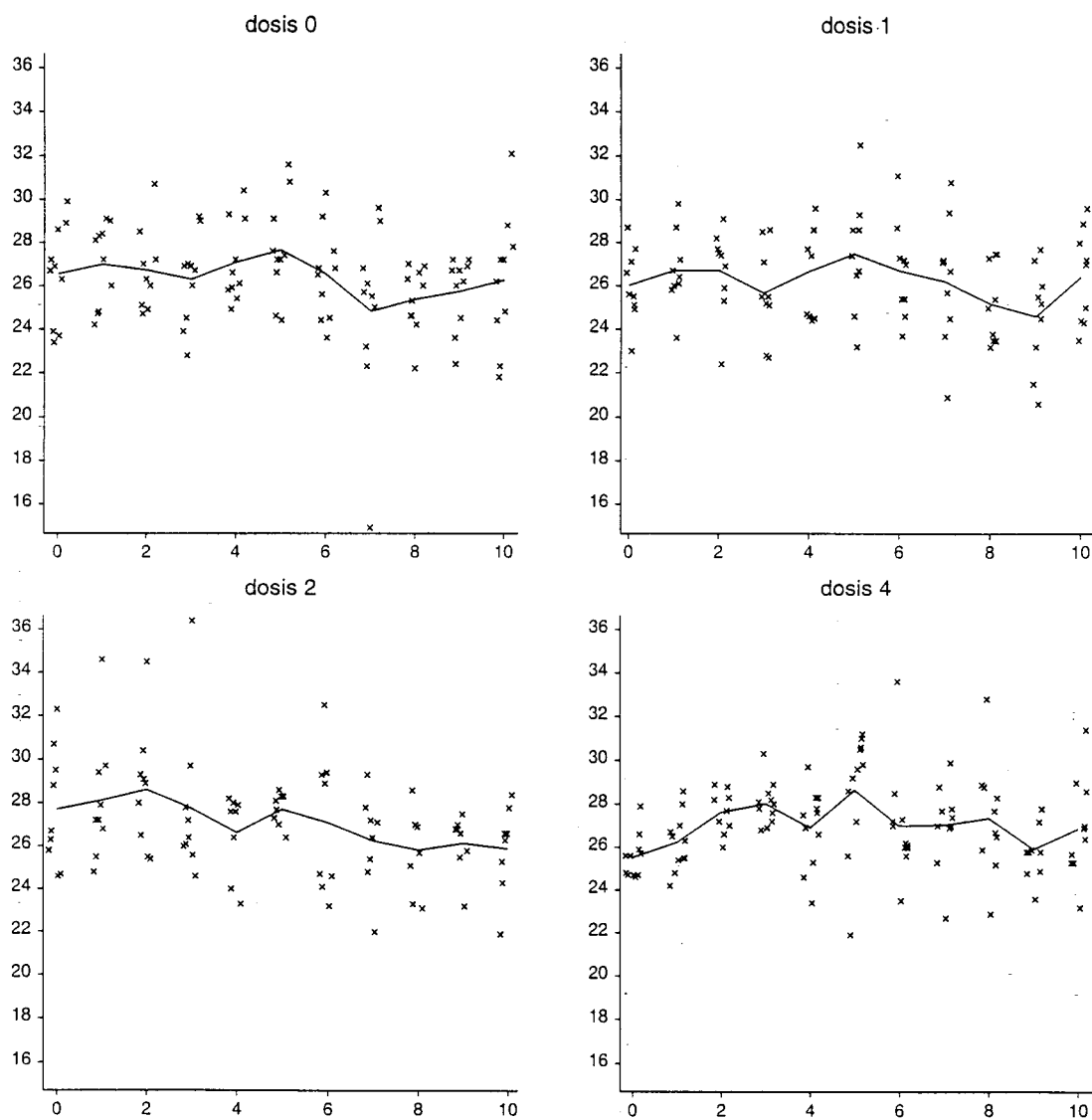
Figuur 5: Plasma aldosteron concentratie (nmol/l). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine innname per kg lichaamsgewicht



Figuur 6: Plasma atriaal natriuretisch peptide (fmol/l). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



Figuur 7: Plasma kalium concentratie (mmol/l). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht



Figuur 8: Plasma bicarbonaat concentratie (mmol/l). Individuele data en gemiddelden. Dosis 0 (linksboven), dosis 1 (rechtsboven), dosis 2 (linksonder) en dosis 4 (rechtsonder) respectievelijk 0, 1, 2 en 4 mg glycyrrhizine inname per kg lichaamsgewicht