

Gliciretinska kislina, aktivna snov v likviriciji, lahko zmanjša debelino podkožnih maščob na stegnih s topično aplikacijo

Avtorji

Decio Armanini, Davide Nacamulli, Francesco Francini-Pesenti, Giuliana Battagin, Eugenio Ragazzi, Cristina Fiore

Povzetek

Kortizol sodeluje pri porazdelitvi in nalaganju maščob, njegovo delovanje pa uravnava aktivnost 11 beta-hidroksisteroid-dehidrogenaze. Gliciretinska kislina, aktivna snov v sladkem korenu (likviriciji), zavira 11 beta-hidroksisteroid-dehidrogenaze tipa 1 in s tem zmanjšuje ravni kortizola v maščobnih celicah (adipocitih).

Ocenjevali smo učinek topične (lokalne) aplikacije kreme, ki vsebuje gliciretinsko kislino, na debelino podkožnih maščob na področju stegen. Osemnajst zdravih žensk, v starosti med dvajset in triintrideset let z normalnim ITM je bilo naključno izbranih za preizkus na področju stegen dominantne noge, bodisi s kremo, ki je vsebovala 2,5 % gliciretinske kisline (n=9), bodisi s placebo kremo, ki je vsebovala zgolj pomožne snovi (n=9). Pred preizkusom in po preteku enega meseca so bili ženskam z ultrazvočno analizo izmerjeni tako obseg kot debelina površinskih maščob na stegnih.

Obseg in debelina plasti površinske maščobe sta se občutno zmanjšala v primerjavi s stegnom druge noge, ki ni bilo udeleženo v preizkusu in v primerjavi s testnimi subjekti, ki so uporabljali placebo kremo. V tem času niso bile zabeležene nobene spremembe v krvnem tlaku, plazemske aktivnosti renina, ravni aldosterona ali kortizola. Učinek gliciretinske kisline na debelino podkožnih maščob je bil najverjetneje povezan z zaviranjem 11 beta-hidroksisteroid-dehidrogenaze tipa 1 na ravni maščobnih celic; to pomeni, da lahko gliciretinska kislina s topičnim nanosom učinkovito deluje pri zmanjševanju nezaželene lokalne akumulacije maščob.

Uvod

Likviricija ali golostebelni sladki koren ima dolgo zgodovino v medicinski rabi. Njen učinek na uravnavanje vnosa vode in hrane je zabeležil že Teofrast v četrtem stoletju pred našim štetjem. Ta antični zdravnik je korenu likviricije pripisal zasluge za osvoboditev od žeje in lakote. Tudi Plinij¹ je v prvem stoletju pred našim štetjem omenjal enake učinke. V zadnjih letih pa vse več avtorjev piše o vlogi likviricije pri presnovi kortizola²³.

Glukokortikoidi igrajo ključno vlogo pri regulaciji porazdelitve in nalaganja maščob. Aktivnost kortizola uravnava 11 beta-hidroksisteroid-dehidrogenaze (v nadeljevanju 11HSD), ki pospeši interkonverzijo kortizola in kortizona². Poznamo dve izofomi 11HSD: tip 1 (11HSD1), ki je pretežno reduktaza, ki pretvarja neaktivni kortizon v kortizol; in izoformo tipa 2 (11HSD2), ki pretvarja aktivni kortizol v neaktivni kortizon. Druga oblika izoforme

¹ Fiore C, Cal'ò LA, Ragazzi E, Bielenberg J, Armanini D. Licorice from antiquity to the end of the 19th century: applications in medical therapy. *J Nephrol* 2004;17:337–41.

² Stewart PM, Krozowski Z. 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Hormon* 1999;57:249–324.

³ Quinkler M, Oelkers W, Diderich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 α -hydroxysteroid dehydrogenase in target tissues. *Eur J Endocrinol* 2001;144:87–97.

sodeluje pri fiziološkem delovanju aldosterona na ravni običajnih ciljnih tkiv²³⁴⁵. Ko ta encim ne deluje, kakor se to zgodi pri sindromu AME (*Apparent mineralocorticoid excess syndrome*), pride do resne hipokalemične hipertenzije z nizkimi ravnimi renina in aldosterona²⁵. Dolgotrajna uporaba gliciretinske kisline, aktivne snovi golostebelnega sladkega korena, lahko povzroči hipokalemično hipertenzijo z zaviranjem 11HSD2 na ravni epitelnih ciljnih celic in z vezavo neporedno na mineralokortikoidne receptorje, kadar je koncentracija plazme visoka⁶⁷.

Nedavno je bilo z bioelektrično impedančno analizo (BIA) dokazano, da lahko likviricija, kadar je zaužita oralno, zmanjša maščobno maso v telesu, najverjetneje z zaviranjem encima 11HSD1. Tega učinka pa ni spremljalo zmanjšanje indeksa telesne mase (ITM), zaradi zadrževanja natrija in vode⁸.

11HSD1 je izražen tako v adipocitih kot v stromalnih celicah (preadipocitih) ter njihovi aktivnosti, in vitro ter in vivo pa je precej višji v mačobnih stromalnih celicah na omentumu (trebušni del) kot na podkožnem maščobnem tkivu 11HSD1⁹. Povezava med kortizolom in porazdelitvijo ter nalaganjem maščob je postala splošno priznana, s tem pa se je pričelo uporabljati poimenovanje Cushingov sindrom maščobnega tkiva za označevanje visceralne (trebušne) debelosti⁹¹⁰.

Nenormalna presnova kortizola je povezana s patogenezo (razvojem) debelosti: encim 11HSD1 se odraža v ciljnih tkivih za kortizol in še posebej v maščobah, kjer ima predominantno vlogo reduktaze in s tem omogoča večjo lokalno koncentriranost kortizola⁹¹⁰. Kopičenje odvečnih maščob je verjetno povezano s prekomerno genetsko izraženostjo encima 11HSD1, ki sodeluje pri diferenciaciji preadipocitov v adipocite tako na trebušnem predelu kot v podkožju stegen¹⁰.

Trebušno podkožno maščevje se pri ljudeh anatomsko deli v dve fiziološko različni plasti. Zadnje raziskave kažejo na to, da globlja plast presnovno deluje kakor znotraj-trebušno odlagališče maščob¹¹¹².

Cilj pričujoče študije je bil oceniti učinkovitost topične aplikacije gliciretinske kisline pri zmanjševanju lokalnega kopičenja maščob na ravni dveh maščobnih plasti na področju stegen.

⁴ Sandeep TC, Walker RB. Pathophysiology of local glucocorticoid levels by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:446–53.

⁵ Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003;149:163–8.

⁶ Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, Scali M, Zennaro MC, Zovato S, et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996;19:624–9.

⁷ Armanini D, Karbowski I, Funder JW. Affinity of licorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:609–12.

⁸ Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, Spinella P, Zaccaria M, Ermolao A, et al. Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2003;26:646–50.

⁹ Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and central obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:94–6.

¹⁰ Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999;140:3188–96.

¹¹ Alexander HG, Dugdale AE. Fascial planes within subcutaneous fat in humans. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:903–6.

¹² Wirth A, Steinmetz B. Gender differences in changes in subcutaneous and intra-abdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. *Obes Res* 1998;6:393–9.

Eksperiment

Osemnajst zdravih žensk z optimalno telesno težo v starosti med 20 in 23 let je bilo izbranih izmed študentov medicine in uslužbencev oddelka, kjer je potekala raziskava. Postopki, ki so bili izvedeni v nadaljevanju, so bili v skladu z etičnimi standardi, ženske so bile v celoti obveščene o naravi, namenu in podrobnostih preizkusa in so prostovoljno privolile v sodelovanje. Nobena od udeleženk pred ali med preizkusom ni jemala kontracepcijskih sredstev ali drugih zdravil, vse so imele redne menstruacije in so se prehranjevale normalno, brez kakršnih koli omejitev vnosa soli.

Pred začetkom študije so bili izmerjeni naslednji parametri: indeks telesne mase (ITM), krvni tlak, plazemska aktivnost renina (PAR), ravni aldosterona, kortizola, kalij v serumu in obseg obeh stegen na dveh označenih mestih (na dnu stegen in v sredini stegen). Debelina maščobne plasti na obeh označenih mestih je bila ocenjena s pomočjo ultrazvočne analize (ESAOTE AU3 s sondo 7.5 ali 10 MHz) za površinske in globoke maščobne plasti (upoštevano je bilo povprečje treh meritev). Izbrani tip tretmaja ni bil znan niti subjektom, niti operaterju, ki je opravil meritve. Krvni tlak je bil izmerjen v sedečem položaju z Riva-Rocci sfingomanometrom. PAR, aldosteron in kortizol so bili izmerjeni z radioimunsko analizo.

Subjekti so bili naključno izbrani za eno od dveh terapij: devet jih je na stegnu dominantne noge uporabljalo kremo z 2,5 % gliciretinske kisline (dnevna doza 80 mg), devet pa placebo kremo, ki je vsebovala vse enake sestavine, razen gliciretinske kisline. Pomožne sestavine so bile: voda, glicerol, oktil stearat, cetearil alkohol, karbomer, dinatrijev EDTA, propilen glikol, gliceril stearat, metilparaben, cetearil 12, propilparaben, PEG-40 (hidrogenirano ricinusovo olje), natrijev dehidroacetat, 2-bromo-2 nitropan-1,3-diol, etilparaben, fenoksietanol, natrijev hidroksid in natrijev cetearil sulfat.

Obe skupini subjektov sta bili homogeni kar zadeva starost in ITM. Vse meritve so bile opravljene v lutealni fazi pred začetkom terapije in po aplikaciji kreme v lutealni fazi sledečega cikla. Subjektom je bilo naročeno naj v času trajanja preizkusa ne spreminjajo prehranjevalnih navad in količine običajne fizične aktivnosti.

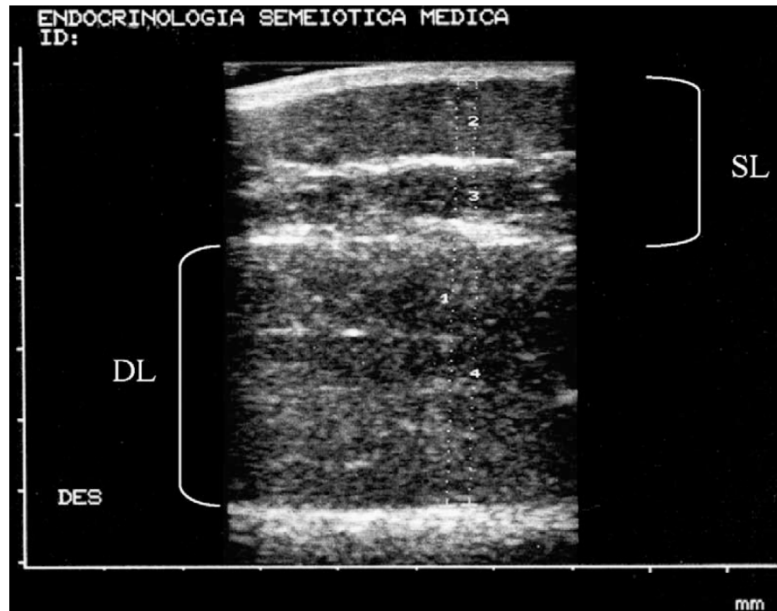
Podatki so predstavljeni kot povprečje \pm S.N. Statistična analiza podatkov istega subjekta (odvisnih vzorcev) je bila opravljena z Wilcoxonovim testom vsote rangov. Statistična analiza podatkov različnih subjektov (neodvisnih vzorcev) je bila opravljena z Mann - Whitneyevim U testom. *P* vrednost manj kot 0.05 je bila določena kot statistično pomembna.

Rezultati

Telesna teža (pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino (od 60,5 \pm 0,6 do 60,2 \pm 0,6 kg, pri subjektih, ki so uporabljali kremo brez gliciretinske kisline od 59,2 \pm 0,4 do 59,0 \pm 0,4 kg) in ITM (pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino, od 21,2 \pm 0,2 do 21 \pm 0,2 kg, pri subjektih, ki so uporabljali placebo kremo od 21 \pm 0,3 do 20,9 \pm 0,3 kg) se po eksperimentu nista spremenila ($p > 0.05$). Krvni tlak (sistolčni/diastolični) je prav tako ostal nespremenjen po tretmaju s kremo z gliciretinsko kislino (od 120 \pm 1,7,2/84 \pm 1,6 do 120 \pm 2,1/82 \pm 1,4 mmHg).

Slika 1 prikazuje različne plasti podkožnih maščob na stegenskem predelu pri enem od testnih subjektov. Površinsko plast sestavlja nekakšna vlaknasta pregrada, ki ni vedno jasno vidna in določljiva, po drugi strani pa je meja med površinsko plastjo in globokim maščobnim slojem vselej jasno razvidna.

Individualna vrednost treh določitev z ultrazvočno analizo je med $\pm 2\%$ povprečne vrednosti. Ugotovljeno je bilo občutno zmanjšanje v debelini površinskega maščobnega sloja na dominantnem stegnu pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino, tako v razmerju z drugo, netretirano nogo kot v razmerju z rezultati subjektov, ki so uporabljali placebo kremo (Tabela 1, $p < 0.005$).



Slika 1: Ultrazvočna analiza podkožnega maščevja na stegnih: vidni sta dve ločeni plasti z gostimi ločevalnimi membranami - površinska maščobna plast (SL) in globoka maščobna plast (DL)

Table 1
Measured parameters in the two groups of subjects ($n = 9$), treated with GA cream or with placebo, before and after treatment

	Treatment with GA cream				Treatment with placebo			
	Treated thigh		Contralateral thigh (untreated)		Treated thigh		Contralateral thigh (untreated)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Superficial layer (mm)	16.8 ± 1.6^a	14.7 ± 1.4	16.1 ± 1.5	16.0 ± 1.4	18.3 ± 1.9	17.6 ± 1.7	17.0 ± 1.7	16.3 ± 1.6
Deep layer (mm)	28.8 ± 1.5	28.9 ± 1.2	27.5 ± 1.2	28.2 ± 1.6	33.2 ± 1.4	33.3 ± 1.6	31.8 ± 1.3	32.8 ± 1.5
Circumference at middle of thigh (cm)	52.7 ± 1.0^a	52.4 ± 1.0	52.9 ± 1.4	52.8 ± 1.4	51.9 ± 1.0	51.8 ± 1.0	51.1 ± 0.9	51.2 ± 0.9
Circumference at top of thigh (cm)	57.4 ± 1.0^a	57.1 ± 1.0	56.3 ± 1.2	56.4 ± 1.3	56.9 ± 0.9	56.9 ± 0.8	56.5 ± 0.7	56.6 ± 0.6

Data are expressed as mean \pm S.E. The ultrasound measurement was performed in triplicate for each subject, and the mean value was considered.

^a Comparison between treated limb and contralateral, before versus after treatment, $p < 0.005$.

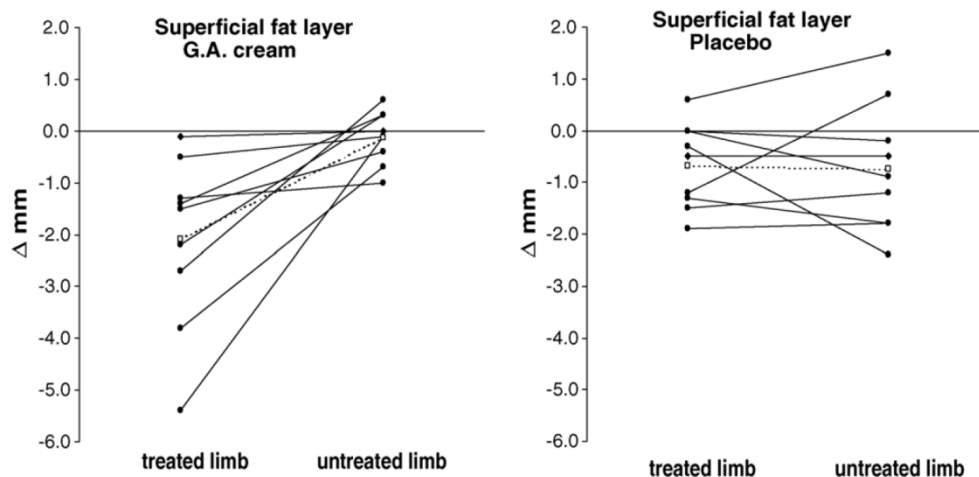
Tabela 1

Slika 2 prikazuje absolutno razliko med debelino površinskega maščobnega sloja pri vsakem od subjektov (vrednost po tretmaju minus vrednost pred tretmajem, tako s kremo z gliciretinsko kislino kot placebo kremo). Rezultati kažejo jasno in nezanemarljivo zmanjšanje debeline površinskega maščobnega sloja pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino, ne pa tudi pri subjektih, ki so uporabljali placebo. Pri debelini globokega maščobnega sloja ni prišlo do sprememb pri nobeni testni skupini.

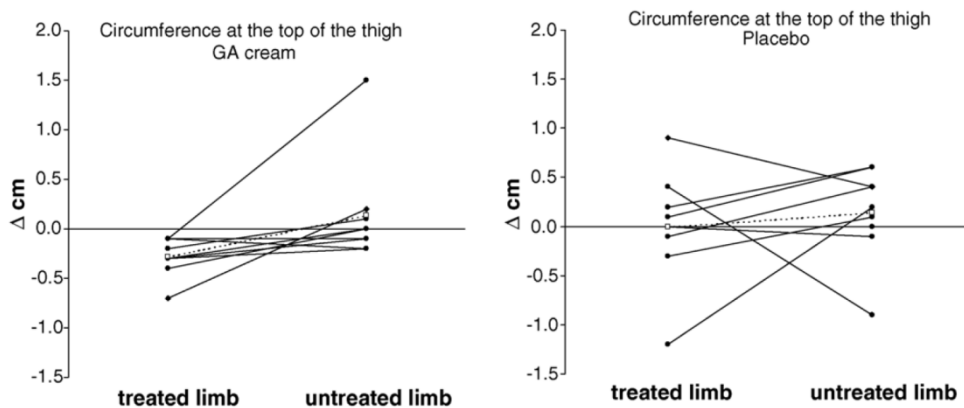
Znatna razlika ($p < 0.005$) se je pokazala tudi pri upoštevanju čistih vrednosti obsegov pred in po tretmaju s kremo z gliciretinsko kislino (Tabela 1), na obeh merjenih področjih stegna ($p < 0.005$). V nekaterih primerih je uporaba placebo kreme privedla do vidnega zmanjšanja obsega, a se povprečna vrednost ni razlikovala od izhodiščne.

Slika 3 prikazuje razlike (rezultati ob koncu tretmaja minus rezultati pred pričetkom) med vrednostmi obsegov stegen (dominantnih, ki so bila udeležena v raziskavo in nedominantnih) pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino in pri subjektih, ki so uporabljali placebo. Razlike so bile občutne le pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino ($p < 0.025$).

Ravni PAR, kortizola v plazmi in aldosterona niso bile občutno drugačne od izhodiščnih pri nobenem od subjektov (Tabela 2).



Slika 2 Absolutna variacija debeline podkožne maščobe pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino (na levi) in placebo (na desni). Razlike so predstavljene za ud, ki je bil tretiran s kremo in nasprotni, netretirani ud. Črtkane črte predstavljajo povprečne vrednosti. Statistična analiza je bila opravljena z Wilcoxonovim testom vsote rangov, primerjava med obema udoma: za kremo z gliciretinsko kislino, $p < 0.02$; za placebo, p je n.s.



Slika 3 Absolutna variacija obsega stegen na dnu stegen pri subjektih, ki so uporabljali kremo z gliciretinsko kislino (na levi) in placebo (na desni). Razlike so predstavljene za ud, ki je bil tretiran s kremo in nasprotni, netretirani ud. Črtkane črte predstavljajo povprečne vrednosti. Statistična analiza je bila opravljena z Wilcoxonovim testom vsote rangov, primerjava med obema udoma: za kremo z gliciretinsko kislino, $p < 0.025$; za placebo, p je n.s.

Table 2
Hormonal parameters before and after treatment with GA and placebo (data are expressed as mean \pm S.E.)

	Treatment with G.A. cream		Treatment with placebo cream	
	Before	After	Before	After
Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	14.4 \pm 1.2	13.85 \pm 1.3	15.03 \pm 1.4	16.28 \pm 1.4
Aldosterone (ng/dL)	19.3 \pm 1.7	20.6 \pm 2.0	17.8 \pm 1.2	18.1 \pm 1.3
PRA (ng/mL/h)	2.33 \pm 0.2	3.03 \pm 0.3	2.4 \pm 0.2	2.8 \pm 0.3

Tabela 2

Razprava

Rezultati raziskave kažejo da lahko topična aplikacija gliciretinske kisline zmanjša debelino podkožne maščobe in obseg stegen pri zdravih ženskah z normalnim ITM. Ultrazvočna analiza podkožnega maščevja stegen je pokazala, da sta v tem delu razvidni dve maščobni plasti in da gliciretinska kislina učinkuje le na zgornjem površinsko plast maščobe, ne pa tudi na globoki maščobni sloj pod njo. To razliko pripisujemo temu, da gliciretinska kislina s topično aplikacijo skozi kožo prodre le do zgornjega sloja maščob, ne pa tudi do globokega maščevja. Neučinkovitost na globlje plasti je torej bolj povezana z nezadostno penetracijo gliciretinske kisline na to raven maščevja, kot pa z morebitno razliko v izraženosti encima 11HSD1 v obeh plasteh podkožne maščobe.

Znano je, da lahko oralno uživanje likviricije privede do psevdohipoparatiroidizma, zaradi učinka gliciretinske kisline na encim 11HSD2²⁶ in na mineralokortikoidne receptorje⁶. Ta stranski učinek bi lahko predstavljal omejitev tudi za topično rabo krem z gliciretinsko kislino. Kljub temu pa je pričujoča raziskava pokazala, da s topično aplikacijo kreme ne pride do zadostne absorpcije gliciretinske kisline v splošni obtok, da bi prišlo do sprememb v renin-aldosteronskem sistemu. Slabša absorpcija preprečuje, da bi gliciretinska kislina učinkovala na ledvice in druga epiteljska ciljna tkiva, ki vsebujejo 11HSD2.

Predhodno je bilo dokazano, da ima gliciretinska kislina neposreden mineralokortikoiden učinek z vezavo na mineralokortikoidne receptorje⁶⁷, toda v tem primeru mineralokortikoidni učinek gliciretinske kisline ni izražen, saj podkožno maščevje ni ciljno tkivo za aldosteron, saj nima mineralokortikoidnih receptorjev. Eden izmed možnih problemov raziskave je pomanjkanje (dolgoročnih) stranskih učinkov, ki je posledica kratkega trajanja terapije. Res je, da je terapija v raziskavi potekala zgolj en mesec, toda v predhodnih raziskavah so se stranski učinki, v obliki zametkov psevdohipoparatiroidizma, ob oralnem uživanju ekstrakta likviricije pokazali že po enem tednu tretmaja⁶. Subjekti v raziskavi so imeli tudi normalne koncentracije kortizola v plazmi, kar se ujema z lokalnim delovanjem gliciretinske kisline, pri čemer ne učinkuje na jetra, ki so sicer odgovorna za delovanje encima 11HSD1 ter presnovo kortizola v kortizon in obratno.

Podatki raziskave ustrezajo zaviranju encima 11HSD1 na ravni maščobnega tkiva. Znano je, da je trebušna maščoba bogatejša z 11HSD1, a podkožna maščoba na stegnih prav tako vsebuje ta encim¹³. Zaviranje 11HSD1 zmanjša lokalno dostopnost kortizola glukokortikoidnim receptorjem. Znano je, da kortizol sodeluje pri akumulaciji trigliceridov in adipocitov in za diferenciacijo preadipocitov v adipocite¹⁰¹³¹⁴.

Gliciretinska kislina lahko vpliva tudi na presnovo maščob in še posebej na presnovo holesterola in askorbinske kisline, ki sta vpletena v inaktivacijo lipaz, ki razgrajujejo maščobe in mobilizacijo maščob iz zalog v adipoznih celicah¹⁵¹⁶¹⁷. Zmanjšanje maščob je bilo majhno,

¹³ Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359–93.

¹⁴ Baeder T, Zoumakis E, Friedberg M, Chrousos GP, Hochberg Z. Human adipose tissue under in vitro inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Differentiation and metabolism changes. *Horm Metab Res* 2002;34:752–7.

¹⁵ Kumagai A, Nishino K, Yamamoto M, Nanaboshi M, Yamamura Y, et al. An inhibitory effect of glycyrrhizin on metabolic actions of cortisone. *Endocrinol Jpn* 1966;13:416–9.

¹⁶ Yamamoto M, Takeuchi M, Kotani S, et al. Effect of glycyrrhizin and cortisone on cholesterol metabolism in the rat. *Endocrinol Jpn* 1970;17:339–48.

a pomembno, ob upoštevanju dejstva, da so imeli testni subjekti v raziskavi normalen ITM. Na podlagi tega lahko hipoteziramo, da je učinek kreme lahko bolj viden pri subjektih s patološko akumulacijo maščob, upoštevajoč, da sta pri teh subjektih tako koncentracija kot delovanje 11HSD1 višja. Podatki s stegen, ki so bila vključena v tretma so bili znatno drugačni od nasprotnih stegen, ki niso bili vključeni v tretma in od tistih, ki so bila tretirana s placebom. To potrjuje, da lahko stanjšanje maščob pripišemo delovanju gliciretinske kisline in ne le masaži, ki je bila priporočena subjektom za boljšo penetracijo kreme v podkožje.

Zanimivo je, da ima koren likviricije tako estrogeno podobno kot antiestrogensko delovanje zaradi vsebnosti različnih komponent kot so flavonoidi in isoflavon glabridin¹⁸¹⁹. Uporaba čiste gliciretinske kisline prepreči te nasprotne si učinke, ki vključijo tudi estrogenske receptorje. Likviricija ima tudi antiandrogen učinek, saj zavira 17 hidroksisteroid dehidrogenaze¹⁸¹⁹, a maščobno tkivo ne vsebuje tega encima (le-ta deluje v jajčnikih in nadledvični žlezi).

Uporaba kreme, ki tanjša podkožne maščobe, lahko dopolnjuje učinke diete in oralnih dodatkov za hujšanje, zlasti pri ženskah, ki imajo težave s prekomernim nalaganjem maščob na specifičnih predelih kot so trebuh ali stegna. Splošni ukrepi za zdravljenje prekomerne telesne teže pri ženskah lahko, posledično, delujejo tudi na ravneh globokega maščevja.

S topično aplikacijo lahko relativno majhne količine gliciretinske kisline pomagajo pri zdravljenju debelosti in prekomerne lokalne akumulacije maščob, ne da bi vplivale na renin-aldosteronski sistem ali encim 11HSD tipa 2. Ta preliminarna študija lahko služi kot osnova za vzpostavitev uporabnih dopolnil zdravi prehrani in nežnejših alternativ lepotni kirurgiji pri ljudeh, ki so obremenjeni s svojo obliko telesa. Za potrditev pridobljenih rezultatov in izključitev morebitnih drugih fenomenov, so potrebni dodatni nadaljnji preizkusi.

Reference

Alexander HG, Dugdale AE. Fascial planes within subcutaneous fat in humans. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:903–6.

Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, Spinella P, Zaccaria M, Ermolao A, et al. Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2003;26:646–50.

Armanini D, Karbowski I, Funder JW. Affinity of licorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1983;19:609–12.

Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, Scali M, Zennaro MC, Zovato S, et al. Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans. *J Endocrinol Invest* 1996;19: 624–9.

¹⁷ Fuhman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayek T, et al. Antiatherosclerotic effects of licorice extracts supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid level: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E deficient mice. *Am J Clin Nutr* 1997;66:267–75.

¹⁸ Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, et al. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids* 2004;69:763–6.

¹⁹ Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Izrael S, Vaya J. Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:291–8.

Armanini D, Mattarello MJ, Fiore C, Bonanni G, Scaroni C, Sartorato P, et al. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids* 2004;69:763–6.

Baeder T, Zoumakis E, Friedberg M, Chrousos GP, Hochberg Z. Human adipose tissue under in vitro inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Differentiation and metabolism changes. *Horm Metab Res* 2002;34:752–7.

Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1999;140:3188–96.

Fiore C, Cal`o LA, Ragazzi E, Bielenberg J, Armanini D. Licorice from antiquity to the end of the 19th century: applications in medical therapy. *J Nephrol* 2004;17:337–41.

Fuhrman B, Buch S, Vaya J, Belinky PA, Coleman R, Hayek T, et al. Antiatherosclerotic effects of licorice extracts supplementation on hypercholesterolemic patients: increased resistance of LDL to atherogenic modifications, reduced plasma lipid level: in vitro and ex vivo studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E deficient mice. *Am J Clin Nutr* 1997;66:267–75.

Kumagai A, Nishino K, Yamamoto M, Nanaboshi M, Yamamura Y, et al. An inhibitory effect of glycyrrhizin on metabolic actions of cortisone. *Endocrinol Jpn* 1966;13:416–9.

Quinkler M, Oelkers W, Diederich S. Clinical implications of glucocorticoid metabolism by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in target tissues. *Eur J Endocrinol* 2001;144:87–97.

Sandeep TC, Walker RB. Pathophysiology of local glucocorticoid levels by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:446–53.

Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:359–93.

Stewart PM, Krozowski Z. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Hormon* 1999;57:249–324.

Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and central obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13: 94–6.

Stewart PM. Tissue-specific Cushing's syndrome, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the redefinition of corticosteroid hormone action. *Eur J Endocrinol* 2003;149:163–8.

Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Izrael S, Vaya J. Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;78:291–8.

Wirth A, Steinmetz B. Gender differences in changes in subcutaneous and intra-abdominal fat during weight reduction: an ultrasound study. *Obes Res* 1998;6:393–9.

Yamamoto M, Takeuchi M, Kotani S, et al. Effect of glycyrrhizin and cortisone on cholesterol metabolism in the rat. *Endocrinol Jpn* 1970;17:339–48.