

A AÇÃO DAS ISOENZIMAS 11 β -HIDROXIESTERÓIDE DESIDROGENASE TIPO 1 E TIPO 2 NA PATOGÊNESE DA SÍNDROME DE CUSHING

The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 isoenzymes on the pathogenesis of Cushing's syndrome

Artigo revisão

RESUMO

A ação dos glicocorticóides é modulada pelas isoenzimas 11 β -hidroxiesteróide desidrogenases (11 β -HSD) tipo 1 e 2. O conhecimento acerca dessas isoenzimas pode contribuir para a compreensão dos mecanismos regulatórios envolvidos nos diversos processos patológicos da síndrome de Cushing, tais como obesidade, osteoporose e hipertensão arterial. Com o objetivo de descrever a ação das 11 β -HSD tipo 1 e 2 na síndrome de Cushing, foi realizada revisão de literatura no período de 1990 a 2006, utilizando o banco de dados Medline e pesquisando as seguintes palavras-chave: síndrome de Cushing, glicocorticóides, 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase, hipertensão, osteoporose e obesidade. Foram selecionados estudos de revisão, meta-análise e artigos originais, considerando aspectos metodológicos e relevância do tema. O mecanismo exato através do qual o cortisol eleva a pressão sanguínea ainda não é completamente entendido, mas envolve, entre outros fatores, a interferência na homeostase do sódio. A ação da 11 β -HSD1 na transformação da cortisona em cortisol influencia a diferenciação do pré-adipócito em adipócito e o conseqüente aumento da massa adiposa central. A prevalência de osteoporose em pacientes adultos com síndrome de Cushing é de, aproximadamente, 50% e os glicocorticóides desempenham efeito profundo sobre o metabolismo ósseo e do cálcio. As isoenzimas 11 β -HSD1 e 11 β -HSD2 têm uma importante função nesses diversos processos fisiopatológicos, entretanto, os mecanismos exatos através dos quais essas isoenzimas atuam na síndrome de Cushing ainda precisam de mais investigações.

Descritores: Síndrome de Cushing; Corticosteróides; Hidroxiesteróide Desidrogenases; Hipertensão; Osteoporose; Obesidade.

ABSTRACT

The action of glucocorticoids is modulated by isoenzymes 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases (11 β -HSD) type 1 and 2. The knowledge concerning these isoenzymes contribute to the understanding of the regulatory mechanisms involved in several disease processes of the Cushing's syndrome, such as obesity, osteoporosis and hypertension. With the aim at describing the action of isoenzymes 11 β -HSD type 1 and 2 in the Cushing's syndrome, a literature review was done from 1990 - 2006 using the Medline data base, searching for the following key-words: Cushing's syndrome, glucocorticoids, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, hypertension, osteoporosis and obesity. Review studies, meta-analysis and original articles were selected and chosen on the basis of methodological aspects and relevance. The exact mechanism by which cortisol increases blood pressure is not completely understood, but it involves, among others factors, changes in the sodium homeostasis. The conversion of cortisone to cortisol through expression of 11 β -HSD1 induces the differentiation of pre-adipocytes to mature adipocytes and such patients develop an increase in visceral fat. The prevalence of osteoporosis in adult patients with Cushing's syndrome is approximately 50% and glucocorticoids play a strong effect on the bone and calcium metabolism. The isoenzymes 11 β -HSD1 and 11 β -HSD2 have an important function in these several pathophysiology processes; however the isoenzymes action in the pathophysiology of the Cushing's syndrome need to be more investigated.

Descriptors: Cushing's Syndrome; Adrenal Cortex Hormones; Hydroxysteroid Dehydrogenases; Hypertension; Osteoporosis; Obesity.

Maria Betânia Pereira Toralles⁽¹⁾
Jamile Rosário Kalil⁽²⁾
Liv Aparicio Cerqueira⁽³⁾
Crésio de Aragão Dantas Alves⁽⁴⁾

1) Médica, Professora Adjunta de Genética, Diretora do Laboratório de Genética, Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA.

2) Acadêmica da Faculdade de Medicina da UFBA.

3) Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFBA.

4) Médico, Professor Assistente de Pediatria, Coordenador do Setor de Endocrinologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, UFBA.

Recebido em: 05/07/2006

Revisado em: 16/10/2006

Aceito em: 10/01/2007

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cushing (SC) é o quadro clínico resultante de exposição prolongada e inapropriada a quantidades excessivas de glicocorticóides livres circulantes (hipercortisolismo). Entre suas principais características clínicas, destacam-se a hipertensão arterial, obesidade visceral e osteoporose^(1,4). A etiologia mais freqüente é a administração terapêutica prolongada ou em altas doses de glicocorticóides⁽⁵⁾. O termo doença de Cushing é reservado para síndrome de Cushing, causada por tumores hipotalâmico-hipofisários^(6,7). A SC endógena afeta, principalmente, adultos entre 20 e 50 anos, sendo estimada uma incidência entre 10 a 15 casos novos por milhão de pessoas a cada ano⁽⁷⁾.

A ação intracelular dos glicocorticóides é mediada por receptores nucleares e por um mecanismo pré-receptor, responsável pela interconversão do cortisol (forma ativa) em cortisona (forma inativa). Duas isoenzimas são responsáveis por essas reações, 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) e tipo 2 (11 β -HSD2). Essas isoenzimas diferem tanto na distribuição como na função, apesar de ambas exercerem um papel crucial na concentração intracelular de glicocorticóides nos seus respectivos tecidos-alvos^(6,8). A 11 β -HSD1, *in vivo*, funciona quase que exclusivamente como uma redutase, gerando cortisol a partir da inativa cortisona. A 11 β -HSD2 funciona como uma desidrogenase, inativando o cortisol⁽⁹⁻¹¹⁾. A isoenzima tipo 1, na presença do NADPH, converte, *in vivo*, cortisona em cortisol, sendo encontrada em órgãos como fígado, tecido ósseo e tecido adiposo⁽¹²⁾. A ação da 11 β -HSD1 na transformação da cortisona em cortisol influencia a diferenciação do pré-adipócito em adipócito e o conseqüente aumento da massa adiposa visceral^(13,14). A 11 β -HSD tipo 2 utiliza NAD para oxidar glicocorticóides à sua forma inativa, sendo expressa em tecidos-alvos de mineralocorticóides, a exemplo do córtex e da medula renal, além de estar presente na musculatura lisa vascular participando do mecanismo de hipertensão arterial da SC (Fig. 01)^(9,15,16).

11 β – Hidroxiesteróide Desidrogenase

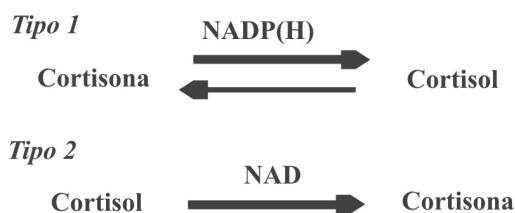


Figura 1: Duas isoformas da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase. A 11 β -HSD1 converte, *in vivo*, preferencialmente cortisona em cortisol na presença do NADPH. A enzima tipo 2 (11 β -HSD2) utiliza NAD para converter o cortisol em cortisona, protegendo o receptor de mineralocorticóide.

Estudos *in vivo* e *in vitro* também mostram que os corticosteróides têm uma função importante na fisiopatologia do osso⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Taxas elevadas de glicocorticóides são vistas em pacientes com a SC, nos quais se verifica a presença de um quadro clínico de osteopenia grave e desenvolvimento da osteoporose tanto em homens quanto em mulheres^(2,17,20).

O presente estudo de revisão visa descrever a ação das isoenzimas 11 β -hidroxiesteróide desidrogenases tipo 1 e 2 na fisiopatologia da hipertensão, osteoporose e obesidade central da síndrome de Cushing, sendo que estes mecanismos também estão presentes em uma série de condições clínicas comuns caracterizadas pela ação do excesso de cortisol endógeno ou exógeno no organismo.

SÍNTESE DOS DADOS

11 β - HSD tipo 2 e hipertensão arterial

A hipertensão arterial está presente em mais de 70% dos pacientes com SC⁽²⁰⁻²²⁾. A fisiopatologia da hipertensão arterial na SC envolve o óxido nítrico e mudanças na homeostase sódio/volume, ambos relacionados com a isoenzima 11 β -HSD2^(20,23). Esta enzima atua modulando a concentração dos glicocorticóides ativos nos tecidos-alvos, funcionando como importante fator nos mecanismos de regulação da pressão arterial^(8,11,24).

Essa forma de hipertensão é classificada como hipertensão mineralocorticóide^(16,20,25), a qual resulta da retenção excessiva de íons sódio (Na⁺) e água nos segmentos distais do néfron, como resultado da ativação do eixo mineralocorticóide independente do sistema renina-angiotensina-aldosterona^(20,26,27). A superestimulação do receptor de mineralocorticóide (MR), pelo excesso de cortisol circulante, leva à retenção de sódio pelo rim, com expansão do volume intravascular e aumento da pressão sanguínea^(26,28-30).

O MR tem afinidade tanto pelo seu substrato fisiológico (aldosterona), como pelo cortisol, sendo que os níveis circulantes de cortisol são de 100-1000 vezes maiores que o de aldosterona^(1,29-32). Assim, é imprescindível a existência de um mecanismo que impeça o acesso do cortisol ao MR^(26,33,34). Um desses mecanismos é a isoenzima 11 β -HSD tipo 2, que converte o cortisol na inativa cortisona, permitindo que a aldosterona seja o agonista fisiológico do MR^(24,33,34).

Quando esse mecanismo de proteção torna-se desregulado, o cortisol pode se ligar ao MR e atuar como um potente mineralocorticóide^(6,9,20). Nos ductos coletores, tanto do córtex como da medula renal, são detectados níveis aumentados da isoenzima 11 β -HSD tipo 2, a qual também é detectada no túbulo distal e na alça de Henle^(16,20,21).

No rim, o cortisol pode ser reduzido a tetrahydrocortisol (THC) e allo-tetrahydrocortisol (allo-THC) e a cortisona pode ser reduzida a tetrahydrocortisona (THA) (Fig. 02)^(8,20,21).

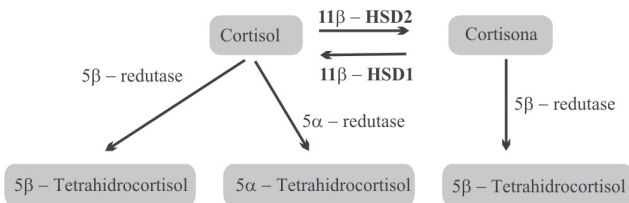


Figura 2: Produtos do metabolismo do cortisol e da cortisona no rim. Abreviações: 11β-HSD, 11β-hidroxiesteróide desidrogenase. Fonte: modificado de Sandeep TC, Walker BR. Pathophysiology of modulation of local glucocorticoid levels by 11β-hydroxysteroid dehydrogenases. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism* 2001; 12: 446-452.

O decréscimo da atividade enzimática da 11β-HSD2 no rim resulta no aumento da proporção (THC+allo-THC)/THA na urina, revelando, indiretamente, que houve um aumento na concentração do cortisol^(21,35). Essa elevação do cortisol permite o seu acesso ao MR renal^(20,21).

Em pacientes com SC, a proporção (THC+allo-THC)/THA está elevada na urina, sugerindo redução da atividade da 11β-HSD2^(16,21,36). No entanto, observa-se que a isoenzima 11β-HSD2 está totalmente ativa nesses pacientes, pois a taxa de THA na urina está normal ou aumentada⁽²¹⁾. Portanto, a atividade absoluta da 11β-HSD2 não está diminuída, o que ocorre é a saturação dessa isoenzima devido ao aumento da concentração do cortisol^(20,21). O hipercortisolismo, característico da síndrome de Cushing, provoca, então, uma “redução” relativa da conversão renal do cortisol em cortisona⁽²⁰⁾.

Estudos cinéticos da isoenzima 11β-HSD tipo 2 demonstram que ela se encontra saturada, quando o cortisol está acima dos níveis fisiológicos normais^(16,20,21). Dessa forma, uma parcela dos níveis de cortisol não consegue ser inativada, permitindo assim uma superestimulação do MR por este hormônio, o que resulta em aumento do volume sanguíneo e da pressão sanguínea^(1,16,20).

Em termos celular e molecular, esse mecanismo é consequência do aumento da atividade do canal epitelial de sódio (ENaC), localizado na membrana apical das células do túbulo distal e do ducto coletor cortical do rim^(20,28). Ele é o principal canal responsável pelo controle do gradiente de sódio (Na⁺) no organismo⁽²⁰⁾.

O sódio é reabsorvido do lúmen do néfron para o interior da célula do túbulo distal ou do ducto coletor através do ENaC, sendo co-transportado com o cloro (Cl⁻). O transporte do Na⁺ do interior da célula para o interstício, no entanto, é proporcionado pela Na⁺/K⁺ ATPase, localizada na membrana basolateral. A expressão e a atividade tanto do ENaC quanto da Na⁺/K⁺ ATPase são regulados pelo MR. A ligação do cortisol (ou da aldosterona) a esse receptor promove a translocação do complexo (receptor-cortisol) em direção ao núcleo.

Esse complexo, então, induz um aumento na transcrição de certos genes e, posteriormente, aumenta a tradução de proteínas específicas, como as subunidades do ENaC e da Na⁺/K⁺ ATPase. Isso estimulará a reabsorção de Na⁺, ocasionando a hipertensão e, também, a excreção de K⁺, resultando, geralmente, em hipocalemia (Fig. 03)^(20,28).

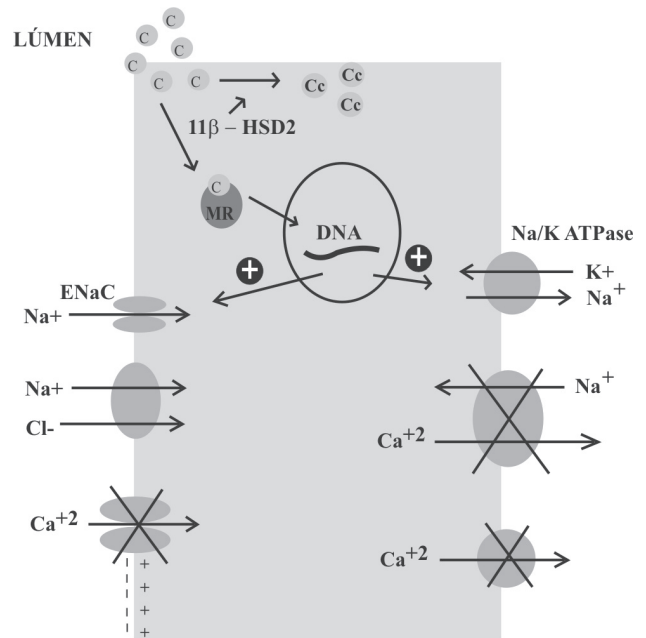


Figura 3: Mecanismo dos glicocorticóides associado à retenção renal de sódio e excreção de cálcio nas células renais do túbulo distal e ducto coletor cortical. A expressão e a atividade do ENaC e da Na/K ATPase basolateral é regulada pelo receptor de mineralocorticóide (MR). A reabsorção do cálcio é inibida pela despolarização da célula, resultante do aumento intracelular de sódio. Abreviações: C, cortisol; Cc, cortisona; MR, receptor de mineralocorticóides; 11β-HSD2, 11 beta-hidroxiesteróide desidrogenase; ENaC, canal epitelial de sódio.

11β-HSD tipo 1 e tipo 2 e osteoporose

A prevalência de osteoporose em pacientes adultos com SC é de, aproximadamente, 50%. O excesso de cortisol evidenciado nessa síndrome desempenha um efeito profundo sobre o metabolismo ósseo e do cálcio^(2,20,27).

Os efeitos do cortisol sobre os ossos podem ser divididos em dois tipos: primeiro, os efeitos diretos na formação e reabsorção óssea e, segundo, efeitos indiretos, através da diminuição da absorção intestinal e do aumento da excreção renal de cálcio, além da desregulação da secreção de hormônios como o paratireoideano (PTH), o hormônio do crescimento (GH) e os hormônios sexuais (Fig. 04)^(10,28,37,38).

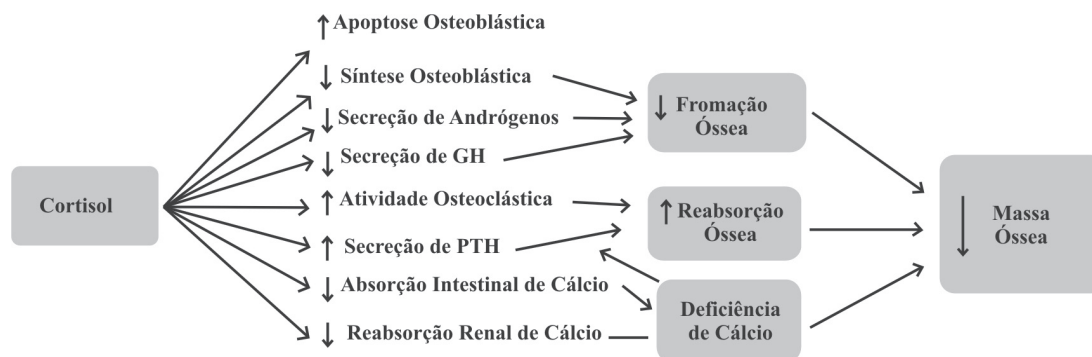


Figura 4: Sítios e mecanismos dos efeitos dos glicocorticóides sobre o metabolismo ósseo em humanos. Abreviações: GH, hormônio do crescimento; PTH, hormônio paratireoideano. Fonte: modificado de Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *TEM* 2000; 11(3): 79-85.

As respostas teciduais ao cortisol são particularmente determinadas em um nível pré-receptor mediado pelas isoenzimas 11 β -HSD tipo 1 e 2 que catalisam a interconversão hormonal da cortisona em cortisol^(6,9,12). Estudos recentes caracterizaram a expressão e o significado funcional das isoenzimas no tecido ósseo humano^(17,39,40). Neste tecido, a 11 β -HSD tipo 1 é expressa em osteoblastos, nos quais transforma a cortisona em cortisol^(39,40). A 11 β -HSD tipo 2 é encontrada no túbulo contorcido distal do néfron e influencia no mecanismo de reabsorção e excreção do cálcio⁽²⁰⁾.

Variações na expressão e na atividade das isoenzimas 11 β -HSD podem explicar a diferença de susceptibilidade dos pacientes no desenvolvimento da osteoporose induzida por glicocorticóides⁽¹⁰⁾.

Os glicocorticóides exercem influência significativa sobre o metabolismo ósseo, tanto na sua formação como na reabsorção^(17,18,28). O principal mecanismo pelo qual eles induzem osteoporose é sua ação sobre os osteoblastos^(37,38). O cortisol exerce efeito inibitório na formação óssea mediado pelos receptores de glicocorticóides (GR), os quais foram encontrados em osteoblastos^(10,18,20).

O mecanismo da diminuição da formação óssea é complexo, sendo a resposta do tecido ósseo ao cortisol determinado por um mecanismo pré-receptor mediado pela isoenzima 11 β -HSD tipo 1, a qual é encontrada nos osteoblastos^(17,39,40).

Os receptores de glicocorticóides, ligados ao respectivo hormônio, têm um efeito inibitório direto na replicação de osteoblastos e induzem essas células à morte ou a apoptose^(19,28,37,38). O cortisol também inibe a síntese da matriz óssea ao diminuir a síntese de colágeno tipo I, modulando a expressão de RNAm codificante de osteopontina, fibronectina e sialoproteína óssea^(2,20,18,38). Pesquisas acerca das ações moleculares dos glicocorticóides na atividade osteoblástica ainda são necessárias para melhor compreensão e detalhamento⁽²⁾.

Nos osteoclastos, o cortisol atua nestas células estimulando a transcrição de uma proteína denominada osteoprotegerina ligante (OPG-L) e, ao mesmo tempo, inibindo a transcrição de outra proteína, a osteoprotegerina (OPG). A OPG age como um receptor solúvel para a OPG-L, prevenindo-a de se ligar e de ativar o seu respectivo receptor na superfície das células osteoclásticas. Dessa forma, com a redução nos níveis de OPG, a OPG-L fica livre para se ligar ao seu respectivo receptor na membrana da célula osteoclástica, estimulando, então, a diferenciação e a maturação dos osteoclastos e inibindo a apoptose dessas células. Assim, o cortisol atua, por um mecanismo de repressão gênica, favorecendo a reabsorção óssea, através do aumento da maturação e ativação dos osteoclastos^(28,41,42). Embora a 11 β -HSD tipo 1 ainda não tenha sido encontrada nos osteoclastos, acredita-se que ela possa exercer uma importante função no metabolismo pré-receptor do cortisol, contribuindo para o mecanismo acima.

O metabolismo do cálcio é alterado pela ação dos glicocorticóides em diferentes sítios, como intestino e rim. Os mecanismos pelos quais os glicocorticóides diminuem a absorção intestinal de cálcio ainda não foram totalmente desvendados^(18,20). Alguns dos mecanismos defendidos para esse efeito seriam: a inibição do transporte ativo transcelular, aumento na taxa de degradação da 1,25(OH)₂ vitamina D na mucosa intestinal, diminuição da liberação de cálcio pela mitocôndria e estimulação da Na⁺/K⁺ ATPase no epitélio intestinal^(18,20,27). Apesar de nenhum estudo até agora ter relacionado as isoenzimas a esses processos metabólicos, alguns autores acreditam que elas possam ter um papel importante nesse órgão, regulando a concentração local de cortisol, da maneira semelhante ao que acontece em outros órgãos, como é o caso do rim^(18,20). De modo semelhante, o excesso de cortisol da SC influencia negativamente o metabolismo do cálcio em nível renal^(18,27,28,40). O principal mecanismo associado ao aumento da excreção de cálcio envolve a ação do cortisol sobre o

receptor de mineralocorticóides. A entrada de cálcio através da membrana apical das células do túbulo distal é mediada por um canal de cálcio ativado pela hiperpolarização da membrana. O efluxo basolateral de cálcio é mediado pelo trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ e pela Ca^{++} ATPase. O excesso de cortisol promove um aumento na ação do canal de sódio (ENaC), o que resulta na despolarização da membrana e, inevitavelmente, inibe a entrada de cálcio na célula tubular distal (Fig. 03)⁽²⁰⁾.

11 β -HSD tipo 1 e obesidade central

O aumento do peso é um dos sinais iniciais na SC, sendo que a distribuição de gordura ocorre principalmente na parte central do corpo. Os glicocorticóides desempenham importante papel na determinação da distribuição e função do tecido adiposo, sendo o excesso de glicocorticóides, na SC, o principal fator da obesidade central^(9,13,43). A obesidade ocorre como resultado do aumento da massa adiposa, seja pela hipertrofia dos adipócitos já existentes ou pela diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos⁽¹³⁻¹⁴⁾.

Na SC, o cortisol estimula a diferenciação do pré-adipócito em adipócito, seja diretamente, pelo aumento da expressão da glicerol 3-fosfato desidrogenase (G3PDH), ou então pelo aumento da atividade e expressão da isoenzima 11 β -HSD tipo 1⁽¹⁴⁾. Um fator chave na análise da ação dos corticosteróides no tecido adiposo é a atividade da enzima 11 β -HSD tipo 1^(14,44).

A 11 β -HSD tipo 1 foi recentemente encontrada no tecido adiposo e demonstrou-se que, nesse tecido, sua atividade é predominantemente redutase, ou seja, convertendo a cortisona em cortisol. Em humanos, verificou-se que a atividade enzimática da 11 β -HSD1 é maior em células adiposas viscerais do que em células adiposas subcutâneas. Isso sugere que a regeneração local do cortisol no tecido adiposo seja uma possível explicação para a distribuição da gordura na região abdominal central presente na SC^(43,45). Entretanto, essa distribuição diferencial de gordura não foi totalmente explicada, apesar de altos níveis do receptor de glicocorticóides (GR) terem sido encontrados nos adipócitos viscerais^(2,6,14).

A expressão de GR no tecido adiposo é necessária na diferenciação do pré-adipócito em adipócitos maduros. Além disso, os glicocorticóides aumentam a acumulação lipídica em um processo que envolve a indução de enzimas incluindo a lipoproteína lipase e a G3PDH^(14,46). Os níveis de RNAm de G3PDH são utilizados como marcadores do processo de diferenciação do adipócito. Em experimentos realizados, o tratamento de pré-adipócitos com cortisol aumentou significativamente os níveis de G3PDH, marcador que indica o incremento da diferenciação dos adipócitos. Assim, a cortisona no tecido adiposo é transformada em cortisol

pela enzima 11 β -HSD1, o qual estimula a diferenciação do pré-adipócito em adipócito⁽¹⁴⁾.

CONCLUSÕES

Pesquisas dos últimos 15 anos revelaram a importância do metabolismo pré-receptor dos glicocorticóides na modulação desses hormônios nos tecidos-avulsos. As isoenzimas, 11 β -HSD1 e 11 β -HSD2, são as moduladoras locais dos níveis de glicocorticóides e responsáveis pelo metabolismo pré-receptor que interconverte cortisona em cortisol. Elas estão presentes em uma variedade de processos fisiopatológicos da síndrome de Cushing, incluindo regulação da pressão sanguínea, obesidade e osteoporose.

O desenvolvimento de inibidores específicos destas enzimas pode representar uma nova forma de tratamento às desordens metabólicas relacionadas à obesidade central, como ocorre na SC. Algumas drogas, como as da classe da arilsulfonamidiazol, têm sido intensamente estudadas e avaliadas quanto ao seu efeito inibidor seletivo da 11 β -HSD1, o que evidencia um futuro promissor.

REFERÊNCIAS

1. Raff H, Findling JW. A Physiologic approach to diagnosis of the cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003; 138:980-91.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602.
3. Connell JMC, Fraser R, MacKenzie S. Is Altered adrenal steroid biosynthesis a key intermediate phenotype in hypertension? *Hypertension* 2003; 41:993-9.
4. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 1999; 36:373-83.
5. Price JN, Bertagna X, Grossman AB. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367:1605-17.
6. 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.
7. Liberman B. Papel da terapia medicamentosa na síndrome de Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47(4):381-7.
8. Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15:61-78.

9. Krozowski Z, Li KXZ, Koyama K. The type I and type II 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69:391-401.
10. Draper N, Stewart PM. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186:251-71.
11. Quinkler M, Stewart PM. Hypertension and the cortisol-cortisone shuttle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2384-92.
12. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 - A tissue-specific amplifier of glucocorticoid Action. *Endocrinology* 2001; 142:1371-6.
13. Stewart PM, Tomlinson JW. Cortisol, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and central obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:94-5.
14. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M. Differentiation of Adipose Stromal Cells: The Roles of Glucocorticoids and 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase. *Endocrinology* 1999; 140:3188-96.
15. Krozowski Z, Chai Z. The Role of 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenases in the cardiovascular system. *Endocr J* 2003; 50(5):485-9.
16. Mangos GJ, Whitworth JA, Williamson PM. Glucocorticoids and the kidney. *Nephrology* 2003; 8:267-73.
17. Bland R, Worker CA, Noble BS. Characterization of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines. *J Endocrinol* 1999; 161:455-64.
18. Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11(3):79-85.
19. Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R. Glucocorticoid-induced Osteoporosis and Its Treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 443:39-47.
20. Ferrari P. Cortisol and the renal handling of electrolytes: role in glucocorticoid-induced hypertension and bone disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 575-89.
21. Van Uum SHM, Hermus ARMM, Smits P. The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the pathogenesis of hypertension. *Cardiovasc Res* 1998; 38:16-24.
22. Mantero F, Boscaro M. Glucocorticoid-dependent Hypertension. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992; 43(5):409-13.
23. Mitchell BM, Webb RC. Impaired Vasodilation and Nitric Oxide Synthase Activity in Glucocorticoid-Induced Hypertension. *Biol Res Nurs* 2002; 4:16-21.
24. Takeda Y. Pathophysiological roles of vascular 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and aldosterone. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003; 85:443-47.
25. Onusko E. Diagnosing secondary hypertension. *Am Fam Physician* 2003; 67:67-74.
26. Ferrari P, Krozowski Z. Role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. *Kidney Int* 2000; 57:1374-81.
27. Faiçal S, Uehara MH. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides. *Rev Ass Med Brasil* 1998; 44(1):69-74.
28. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96:23-43.
29. Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:451-58.
30. Ng MKC, Celermajer DS. Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90:829-30.
31. Funder JW. Mineralocorticoid Receptors and Hypertension. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1995; 53(1-6):53-5.
32. Nicola Glorioso N, Filigheddu F, Pargaglia PP. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with left ventricular mass in essential hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26:498-504.
33. Stewart PM. Cortisol as a mineralocorticóide in human disease. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1999; 69:403-8.
34. Mazzocchi G, Rossi GP, Neri G. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase expression and activity in the human adrenal cortex. *FASEB J* 1998; 12:1533-9.
35. Davies E, MacKenzie SM. Extra-Adrenal Production of Corticosteroids. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003; 30:437-45.
36. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr Rev* 1997; 18(1):135-56.

37. Carbonarea LD, Bertoldo F, Valentia MT. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron* 2005; 36:1-8.
38. Tamura Y, Okinaga H, Takami H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biomed Pharmacother.* 2004; 58:500-4.
39. Cooper MS, Blumsohn A, Goddard PE. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity predicts the effects of glucocorticoids on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3874-7.
40. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17(4):144-49.
41. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerina (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139:1329-37.
42. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89:309-19.
43. Tomlinson JW. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human disease: a novel therapeutic target. *Minerva Endocrinol* 2005; 30:37-46.
44. Takamura T, Nagai Y, Taniguchi M. Adrenocorticotropic-independent unilateral adrenocortical hyperplasia with Cushing's syndrome: Immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes, ultrastructural examination and a review of the literature. *Pathol Int* 2001; 51:118-22.
45. Wake DJ, Walker BR. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215:45-54.
46. Oliver C, Dutour A, Grino M. Glucocorticoides, 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 et obésité viscérale. *Med Sci* 2003; 19:473-6.

Endereço de correspondência:

Maria Betânia Pereira Toralles
Rua Waldemar Falcão nº 870, aptº 701-B, Ed. Reserva Albalonga
CEP: 40296-700 - Salvador – BA
E-mail: m.toralles@uol.com.br