

Revisión

Especificidad de acción de la aldosterona e hipertensión arterial

N. SAVAL, A. BOTEY Y E. POCH

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. España.

La enzima 11 beta-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2 (11 β HSD2) confiere la especificidad de la acción de la aldosterona respecto a otros corticoides circulantes (cortisol) en los tejidos que deben responder de forma específica a los mineralocorticoídes. Esta especificidad debe darse sobre todo en ciertos epitelios transportadores de sodio como el túbulos distal del riñón y en el colon. Esta enzima, poco conocida hasta hace unos años, se está revelando como de gran importancia, ya que interviene en la regulación de la presión arterial. En primer lugar, mutaciones del gen que codifica la enzima causan una forma rara de hipertensión sal sensible de herencia mendeliana autosómica recesiva conocida como exceso aparente de mineralocorticoídes (AME). En segundo lugar, se ha determinado que en la población normal, polimorfismos genéticos en 11 β HSD2 se asocian con una reducción de la actividad de la enzima *in vivo*. Esta reducción de la actividad enzimática así como los polimorfismos genéticos que la determinan se han relacionado con un incremento de la respuesta presora a la ingestión elevada de sal, fenómeno conocido como sensibilidad a la sal, tanto en sujetos sanos como en pacientes con hipertensión arterial esencial. Por tanto, es un gen candidato que intervendría en la patogenia de la hipertensión arterial (HTA) "esencial", sobre todo sensible a la sal y que debe aún ser estudiado en mayor profundidad.

SPECIFICITY OF THE ACTION OF ALDOSTERONE AND ARTERIAL HYPERTENSION

The specificity of aldosterone with respect to other circulating corticoids (i.e. cortisol) in tissues which have to respond only to mineralocorticoids is provided by the enzyme 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 β HSD2). This specificity is especially critical in certain Na-transporting epithelia such as the renal distal convoluted tubule and the distal colon. This enzyme is emerging as a critical regulator of systemic blood pressure. Firstly, mutations in the gene encoding for this enzyme are the cause of a rare autosomal recessive salt sensitive hypertension known as the apparent mineralocorticoid excess (AME).

Secondly, common polymorphisms in this gene in the general population have been shown to influence the activity of the enzyme. Polymorphisms determining low enzymatic activity have been associated with increased pressor response to salt, a phenomenon known as salt-sensitivity, both in normal and in hypertensive subjects. Therefore, the gene encoding for 11 β HSD2 is a candidate gene for essential hypertension, particularly the low-renin, salt sensitive form and deserves further study in hypertensive populations.

Key words: Aldosterone. Hypertension. HSD11K. Distal convoluted tubule.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DE LA ESPECIFICIDAD DE ACCIÓN DE LA ALDOSTERONA

Papel de la 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2

La aldosterona, principal hormona con actividad mineralocorticoide *in vivo*, interactúa intracelularmente con el receptor mineralocorticoide, que evidencia una considerable homología estructural y funcional con el receptor glucocorticoide. Ambos pertenecen a la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas que actúan como factores de transcripción dependientes del ligando¹⁻³. Los receptores mineralocorticoídes se expresan en mayor abundancia en el epitelio del colon distal y en el de la nefrona distal¹; el receptor glucocorticoide se encuentra en todas las células diana de la aldosterona y es más prevalente que el receptor mineralocorticoide en el túbulos colector renal; la aldosterona y el cortisol son esteroides que se secretan en el córtex adrenal, y este último se secreta en mayores cantidades (10-20 mg/día) que la aldosterona (0,10-0,15 mg/día)⁵⁻⁸ y circula en concentraciones de dos a tres veces mayores

Correspondencia: Dr. E. Poch.
Servicio de Nefrología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España
Correo electrónico: epoch@medicina.ub.es

Manuscrito recibido el 12-17-2002; aceptado para su publicación el 7-10-2002.

Palabras clave: Aldosterona. Hipertensión. HSD11K. Túbulos distales.

que la aldosterona. Teniendo en cuenta lo anteriormente citado y que el cortisol se une con la misma o más afinidad al receptor mineralocorticoide que al receptor glucocorticoide¹, cabría esperar que éste ocupara totalmente los receptores mineralocorticoideos. Deben existir, por tanto, mecanismos moleculares que aseguren que la activación del receptor mineralocorticoide se realice específicamente por la aldosterona.

La enzima 11β-hidroxiesteroido deshidrogenasa tipo 2 (11βHSD2) convierte el cortisol en cortisona en humanos (y la corticosterona en 11-desoxicorticosterona en roedores), y la cortisona no tiene afinidad por el receptor mineralocorticoide; es decir la 11βHSD2 inactiva los 11-hidroxiesteroides protegiendo al receptor mineralocorticoide no selectivo de su ocupación por glucocorticoides, y confiere a la aldosterona selectividad en el receptor mineralocorticoide²⁻⁴.

Isoformas HSD y localización tisular

Se han identificado y caracterizado dos isoformas de la enzima 11βHSD: las de tipo 1 y 2. La primera utiliza el NADP (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) como cofactor y se expresa en varios tejidos humanos, predominantemente en el hígado y el pulmón, y en mucha menor medida en el riñón, es bidireccional, y puede catalizar *in vitro* reacciones de 11β-deshidrogenasa y predominantemente la reacción inversa, 11β-reductasa. Su papel principal es reactivar metabolitos de 11-cetoglucocorticoides⁵⁻⁸. Además parece tener un papel importante en el músculo liso vascular, donde actuaría en el mecanismo de regulación de la concentración local de glucocorticoides y en elevar el tono vascular⁹. La segunda isoforma es dependiente de NAD, y su gen se expresa en gran cantidad en todos los epitelios transportadores de sodio (colon y riñón), así como en la placenta y, en menor medida, en el páncreas y el tiroides. Estudios inmunohistoquímicos localizan esta isozima en el túbulo distal renal. *In vivo* cataliza solamente reacciones de 11β-deshidrogenasa respecto a los glucocorticoides⁴.

Regulación de la 11βHSD2

Algunos estudios^{5,9-11} ponen de manifiesto que esta enzima puede ser inhibido por varios compuestos naturales como el ácido glicirretínico (metabolito activo del regaliz) y la carbenoxolona (derivado del anterior)¹², así como sustancias encontradas en el zumo de uva, las semillas de algodón y otros. También algunos ácidos biliares reducen la actividad de la HSD y en el plasma existen unos factores denominados GALF (*glycyrrhetic acid-like factors*) que son inhibidores endógenos de la 11βHSD2⁹. Parece ser que la proteíncinasa A puede estar implicada en la regulación de la 11βHSD2, ya que la arginina-vasopresina o el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) estimulan la actividad de la 11βHSD2 *in vitro* en los túbulos colectores corticales. Para este efecto se precisa la aldosterona¹; de este modo parece que las dos

hormonas que ejercen una regulación fina de la reabsorción renal de sodio (aldosterona y vasopresina), actúan de manera coordinada para aumentar la actividad de la 11βHSD2, reforzando así la selectividad mineralocorticoide.

Por otro lado, la aldosterona ejerce efectos directos conocidos por procesos no genómicos¹¹ debido a que se suceden de manera rápida al no precisar de la transcripción génica: efectos en la concentración de electrólitos intracelulares, volumen celular, actividad de la proteíncinasa C y efectos en los canales de potasio. Estos procesos se producirían a partir de la interacción de la aldosterona con receptores expresados en la membrana celular. En las células musculares lisas vasculares la aldosterona media un rápido aumento de la actividad de intercambio Na⁺-K⁺ y aumenta la producción del inositol trifosfato y la concentración intracelular de calcio. Efectos similares se han demostrado en leucocitos mononucleares, células endoteliales, criptas coriónicas aisladas y células renales humanas. Se ha demostrado que la 11βHSD tiene un efecto protector de los efectos no genómicos de la aldosterona, concretamente en el intercambio Na⁺-K⁺ en los vasos¹¹.

Otros mecanismos de selectividad de aldosterona

Existen otros mecanismos que aseguran la selectividad de la aldosterona por el receptor mineralocorticoide. Uno de los mecanismos es intrínseco a este último, ya que se ha demostrado que su interacción con la aldosterona tiene una vida media más prolongada que la de los complejos hormona glucocorticoide-receptor mineralocorticoide⁷.

La compactación del receptor mineralocorticoide unido a aldosterona difiere de la que se da cuando éste se une a hormonas glucocorticoides; así, las diferentes propiedades del receptor mineralocorticoide, dependiendo de su ligando, modifican sus capacidades de transactivación, que inducida por el receptor mineralocorticoide se ha demostrado mucho más eficaz en presencia de aldosterona¹⁻².

Probablemente otro mecanismo regulador lo constituyen los glucocorticoides que escapan a la inactivación por la 11βHSD2, permitiéndoles ocupar un receptor mineralocorticoide, dando lugar a una variación de la proporción de cada receptor unido a cada ligando y por la posibilidad de formar homo o heterodímeros que tienen diferentes propiedades de transactivación².

PAPEL DE LA 11βHSD2 EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Síndrome de exceso aparente de mineralocorticooides

El síndrome de AME seudoaldosteronismo es una forma de hipertensión moderada-grave de aparición

en edad temprana, dependiente del volumen y, por tanto, con renina baja. En estos pacientes, los valores plasmáticos de aldosterona son bajos y existe una tendencia a alcalosis metabólica e hipopotasemia y es frecuente observar retraso en el crecimiento intrauterino¹³. Este síndrome infrecuente se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo, y los pacientes afectados evidencian únicamente una relación de metabolitos de cortisol/metabolitos de cortisona en orina elevada y una vida media de cortisol plasmático también elevada¹³. Los hallazgos bioquímicos en estos pacientes, cociente aumentado entre tetrahidrocortisol (THF) más alotetrahidrocortisol (aTHF) y tetrahidrocortisona (THE) en orina, señalaban la 11 β HSD2 como gen candidato. Además, existe una forma adquirida de hipertensión con unas características clínicas similares al AME y que se produce por la ingestión en cantidades importantes de regaliz o de carbenoxolona, compuestos que contienen ácido glicirretínico, que inhibe la 11 β HSD¹⁴. Los primeros análisis genéticos resultaron negativos ya que se centraron en la primera isoforma clonada que fue la hepática (tipo 1).

El problema quedó resuelto después de que se clonara el gen que codifica la isoforma renal específica de la 11 β HSD (tipo 2). El gen que codifica para 11 β HSD2, de 6,2 kb, se localiza en el cromosoma 16q22^{6,15} y se compone de cinco exones y cuatro intrones. Su secuencia de aminoácidos sólo se corresponde en un 21% con la del gen de la 11 β HSD1, que se localiza en el cromosoma 1 y parece corresponder a otra familia de genes. Hasta la fecha se han identificado al menos 20 mutaciones de este gen en diversas familias afectadas de AME¹³. Dichas mutaciones se encuentran en los exones 2, 3, 4 y 5 y la mayoría produce la expresión de una proteína 11 β HSD2 con capacidad enzimática disminuida o abolida, que se refleja en las alteraciones bioquímicas mencionadas anteriormente¹³. Dependiendo del grado de pérdida de actividad, la mutación causaría un espectro de la hipertensión arterial (HTA) cuyo rango va desde grave en niños hasta formas más moderadas diagnosticadas sólo en adultos¹⁴. La mayoría de pacientes descritos son portadores de mutaciones homocigóticas, por lo que es de esperar que la prevalencia de mutaciones en la población general sea baja. Aunque no existe tratamiento específico, estos pacientes pueden ser controlados mediante bloqueo del receptor mineralocorticoide con antagonistas competitivos como la espironolactona o bien con inhibidores del canal epitelial de sodio como el amiloride¹³.

La evidencia de que mutaciones inactivantes de 11 β HSD2 causan hipertensión se ha complementado en estudios de animales transgénicos en los que se ha inactivado dicho gen. Así, Kotelevtsev et al¹⁶ produjeron ratones con carencia de 11 β HSD2. Como resultado los machos mutantes homocigotos (11 β HSD2^{-/-}) aparentaban normalidad al nacer pero aproximadamente el 50% mostraba debilidad motora y moría dentro de las primeras 48 h. Los machos y hembras supervivientes

eran fértiles pero evidenciaban hipocaliemia, poliuria hipotónica y actividad mineralocorticoide aparente de la corticosterona. Los machos adultos jóvenes 11 β HSD2^{-/-} eran marcadamente hipertensos respecto a los controles y a los heterocigotos. El epitelio del túbulo distal de la nefrona demostraba hipertrofia e hiperplasia, y estos cambios no revertían con antagonistas del receptor mineralocorticoide en la edad adulta (espironolactona). Así, el ratón 11 β HSD2^{-/-} ponía de manifiesto las facetas más características del AME.

Hipertensión arterial esencial

La etiopatogenia de la hipertensión arterial esencial es compleja, ya que en ella participan factores genéticos y ambientales. El AME es un ejemplo entre varios de hipertensión arterial producida por mutaciones en un solo gen, es decir monogénica. Debido a la distribución continua de la presión arterial en la población, se estima que la contribución genética a la HTA esencial consiste en alteraciones en varios genes, la suma de las cuales, junto con factores ambientales, da lugar al fenotipo final. La hipótesis más aceptada es que para enfermedades prevalentes como la HTA esencial, son variantes genéticas comunes, esto es, polimorfismos, las que contribuyen en mayor o menor grado a su desarrollo. Hasta ahora, el enfoque más empleado en el estudio genético de la HTA esencial es el análisis de polimorfismos de genes candidatos. De lo descrito anteriormente se desprende la importancia de la 11 β HSD2 en la regulación de la presión arterial y por ello se ha evaluado como gen candidato de HTA esencial. Además, se han descrito formas más leves de AME con hipertensión y renina baja e hipoaldosteronismo pero potasemia normal y sin alcalosis, lo que sugiere que mutaciones en el gen de la 11 β HSD2 podrían ser una causa de HTA con renina baja más frecuente de lo que se creía hasta ahora, sobre todo porque se han descrito mutaciones que confieren una actividad parcial a la enzima¹⁷.

La primera sugerencia de la participación de 11 β HSD2 en la génesis de HTA esencial vino de la demostración de asociación genética entre un marcador microsatélite próximo a este gen (D16S496) con HTA en individuos de raza negra^{18,19}. Posteriormente se han descrito diversos polimorfismos genéticos en 11 β HSD2 y se ha evaluado su asociación con HTA esencial en estudios de asociación de casos y controles. Los estudios de asociación con genes candidatos comparan la distribución de genotipos de polimorfismos concretos entre casos y controles. Así, se ha identificado una variante bialélica silente en el exón 3 G534A que se asocia con HTA en escandinavos, pero no en franceses ni en suizos²⁰. Por desgracia, es habitual hallar estas discrepancias de resultados en los estudios de genes candidatos de HTA esencial que pueden explicarse, aparte de diferencias genéticas en las poblaciones estudiadas y por la propia heterogeneidad de la población hipertensa. De esta manera, algunos

pacientes hipertensos presentan una serie de fenotipos intermedios ligados a su proceso hipertensivo y que muy probablemente presentan vías fisiológicas determinadas genéticamente. De esta manera, la asociación entre polimorfismo genético y HTA en una muestra de pacientes sin haber tenido en cuenta posibles fenotipos contrastados podría quedar así diluida. De hecho, el estudio de los mecanismos genéticos que determinan estos fenotipos intermedios se considera el mejor enfoque para la disección genética de la HTA esencial.

Entre estos fenotipos intermedios, uno de los que más interés ha suscitado es la sensibilidad a la acción presora de la sal. La regulación renal de la excreción de sodio (Na) constituye uno de los mecanismos principales que determinan la presión arterial a largo plazo²¹. Además, todas las formas monogénicas de hipertensión conocidas, incluida el AME, se producen en genes que regulan la excreción renal neta de Na, básicamente la síntesis y acción de la aldosterona y transportadores tubulares renales de Na. En los pacientes con AME, la actividad de las enzimas mutantes medida en cultivos celulares está relacionada con la gravedad clínica, incluyendo la reducción de la excreción urinaria de metabolitos de la cortisona comparada con la excreción de metabolitos del cortisol, edad al diagnóstico, peso al nacer y valores de potasio, pero parece no haber relación con la presión arterial casual en situación basal^{13,22}.

Ya que el AME es un tipo de HTA sensible a la sal se puede pensar que una disminución de la actividad de la 11 β HSD2 puede estar asociada con sensibilidad a la sal en la HTA. Así, es conocido que aproximadamente un 50% de pacientes hipertensos y un 30% de sujetos normotensos presentan el fenómeno conocido como sensibilidad a la sal, es decir, una respuesta presora a la sobrecarga de sal. En sujetos sanos o con hipertensión esencial, la sensibilidad de la presión arterial a la sobrecarga salina se relaciona con un descenso de la actividad de la 11 β HSD2, medido por un incremento de la relación metabolitos de cortisol/metabolitos de cortisona en orina^{17,23}. Aunque hay autores que defienden la determinación de cortisol y cortisona libres en orina para evaluar la actividad de 11 β HSD2¹⁰, no parece que este método sea superior a la determinación de los metabolitos²³, aunque se deberían realizar más estudios para resolver esta cuestión.

Lovati et al²⁴ encontraron en pacientes sanos normotensos sensibles a la sal una actividad baja de la 11 β HSD2 (medida por el cociente cortisol/cortisona), de tal manera que en un 58% de pacientes sensibles a la sal el cociente era mayor que el valor máximo obtenido en sujetos resistente a la sal. Además hallaron una correlación significativa entre el incremento en la presión arterial media inducida por la sal y el cociente urinario de cortisol/cortisona. De esta manera, una actividad baja de la enzima serviría de marcador bioquímico de sensibilidad a la sal.

Como diversos estudios relacionan mutaciones de 11 β HSD2 con actividad enzimática en pacientes con

AME, se han buscado polimorfismos genéticos comunes que puedan asociarse a diversos grados de actividad. Un marcador microsatélite cerca del gen de la 11 β HSD2 se asocia con una disfunción de la actividad de la 11 β HSD2 y con una mayor susceptibilidad de la presión arterial a la sal²⁵. Además, se ha descrito un polimorfismo en 11 β HSD2 ([Glu 178/Glu] [G534A])²⁵ que se asocia a baja actividad enzimática y sensibilidad a la sal en sujetos sanos, con una mayor frecuencia de homocigosis en sensibles a la sal (41%) que en resistentes a ésta (28%)²⁴. Esto sugiere que la actividad de la enzima puede estar determinada en parte genéticamente. Esta asociación se ha confirmado también en hipertensos sensibles a la sal²⁷, de modo que la prevalencia de HTA sensible a la sal es del 14% en pacientes con genotipo GA y del 50% en pacientes GG. Además, los pacientes GA (el 86% resistentes a la sal) presentaban una mayor supresión de la actividad de renina plasmática en respuesta a la toma de sal; todo esto sugiere la participación de este gen en la sensibilidad a la sal en pacientes hipertensos^{24,27}.

Otros hallazgos que apoyan la contribución de la 11 β HSD2 en la HTA esencial es la presencia en humanos de inhibidores de esta enzima y el papel que tiene la expresión de la enzima en la placenta. En primer lugar, la orina humana contiene factores similares al ácido glicirretínico (*glycyrrhetic acid-like factors* [GALF]) que inhiben la actividad de la 11 β HSD2, permitiendo a los glucocorticoides actuar como mineralocorticoides y aumentar la retención total de sodio (Na⁺)⁹. No se conoce su identidad química pero probablemente se trate de sustancias esteroideas. En orina se han detectado en mayor cantidad durante el embarazo, por lo que uno de los potenciales candidatos es la 11 β -hidroxiprogesterona que se excreta en mayor cantidad durante el embarazo. En un estudio de Morris et al⁹ se determinaron los valores urinarios de GALF en varios grupos de sujetos: no encontraron diferencias significativas entre sujetos hipertensos y normotensos control, ni tampoco entre los sujetos hipertensos con renina baja y los de renina normal-alta. Sin embargo, cuando estos individuos eran sometidos a una dieta baja en Na⁺ el aumento en la excreción urinaria de GALF era significativa en los hipertensos, particularmente en el grupo de pacientes con renina normal-alta. Esto sugeriría que el grupo de pacientes con HTA esencial con renina normal-alta, en parte usaría glucocorticoides para incrementar la actividad mineralocorticoide total.

Finalmente, como se ha citado anteriormente la 11 β HSD2 se encuentra también en la placenta. Normalmente la 11 β HSD2 de la placenta protege al feto del exceso de glucocorticoides maternos. Una exposición fetal excesiva a glucocorticoides en ratas retarda el crecimiento y programa al individuo para ser hipertenso en la edad adulta²⁸. Existen numerosas evidencias que asocian un peso bajo al nacer con el desarrollo de HTA en la edad adulta, posiblemente por la presencia de un número reducido de nefronas. Tanto en ratas

como en humanos, la actividad enzimática se correlaciona con el peso al nacer y además la inhibición de la 11 β HSD2 placentaria en la rata produce una descendencia adulta hipertensa. Todo ello sugiere que la 11 β HSD2 placentaria regularía la exposición fetal a los glucocorticoides maternos y, así, determinaría el crecimiento fetal y programa la HTA en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuller PJ, Lim-Tio SS, Brenan FE. Specificity in mineralcorticoid versus glucocorticoid action. *Kidney Int* 2000;57:1256-64.
2. Farman N, Bocchi B. Mineralcorticoid selectivity: molecular and cellular aspects. *Kidney Int* 2000;57:1364-9.
3. Arriza JL, Weinberger C. Cloning human mineralcorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 1987;273:268-75.
4. Melander O. Genetic factors in hypertension-What is known and what does it mean? *Blood Press* 2001;10:254-70.
5. Ferrari P, Krozowsky Z. Role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation. *Kidney Int* 2000; 57:1374-81.
6. Albiston AL, Obeyesekere VR, Smith RE, Krozowski ZS. Cloning and tissue distribution of the human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 105: R11-7.
7. Lombes M, Kenouch S. The mineralcorticoid receptor discriminates aldosterone from mineralcorticoids independently of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology* 1994; 135:834-40.
8. Wilson RC, Dave-Sharma S, Wei JQ, Obeyesekere VR, Li K, Ferrari P, et al. A genetic defect resulting in mild low-renin hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10200-5.
9. Morris DJ, Lo YH, Reid Lichtfield W, Williams GH. Impact of dietary Na⁺ on Glycyrrhetic Acid-Like Factors in human essential hypertension. *Hypertension* 1998;31:469-72.
10. Ferrari P, Sansonnens A, Dick B, Frey FJ: *In Vivo* 11 β -hydroxysteroid activity; Variability, salt-sensitivity, and effect of licorice. *Hypertension* 2000;38:1330-6.
11. Alzamora R, Micheal L, Marusic ET. Role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in nongenomic aldosterone effects in human arteries. *Hypertension* 2000;35:1099-104.
12. Biller KJ, Unwin RJ, Shirley DG. Distal tubular electrolyte transport during inhibition of renal 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F172-9.
13. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10:394-9.
14. White PC. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension. *Hypertension* 1996;28:927-36.
15. Agarwal AK, Rogerson FM, Mune T, White PC. Gene structure and chromosomal localization of the human HSD11K gene encoding the kidney (type 2) isozyme of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Genomics* 1995;29:195-9.
16. Kotelyanskaya Y, Brown RW, Fleming S, Kenyon C, Edwards C, Seckl J, et al. Hypertension in mice lacking 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Clin Invest* 1999;103:683-9.
17. Nunez BS, Rogerson FM, Mune T, Igarashi Y, Nakagawa Y, Phillipov G, et al. Mutants of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase with partial activity. *Hypertension* 1999;34:638-42.
18. Watson B, Bergman SM, Myracle A, Callen DF, Acton RT, Warnock DG. Genetic association of HSD11B2 flanking microsatellites with essential hypertension in blacks. *Hypertension* 1996;28:478-82.
19. White PC, Agarwal AK, Li A, Nikkila H, Pratt JH; Caulfield M, et al. Possible association but no linkage of the HSD11B2 gene encoding the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase to hypertension in black people. *Clin Endocrinol* 2001;155:249-52.
20. Brand E, Kato N, Chatelain N, Krozowski ZS, Jeunemaitre X, Corvol P, et al. Structural analysis and evaluation of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in human essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16:1627-33.
21. Guyton AC, Hall JE, Coleman TG, Manning RD Jr., Norman RA Jr. The dominant role of the kidney in long-term arterial pressure regulation in normal and hypertensive states. In: Laragh JH, Brenner BM, editor. *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995; p. 1311-26.
22. White PC, Agarwal AK, Nunez BS, Giacchetti G, Mantero F, Steward PM. Genotype-phenotype correlations of mutations in the HSD11B2, the gene encoding the kidney isozyme of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrine Research* 2000; 6:771-80.
23. Litchfield WR, Hunt SC, Jeunemaitre X, Fisher NDL, Hopkins PN, Williams RR, et al. Increased urinary free cortisol, a potential intermediate phenotype of essential hypertension. *Hypertension* 1998;31:569-74.
24. Lovati E, Ferrari P, Dick B, Jostarndt K, Frey BM, Frey FJ, et al. Molecular basis of human salt sensitivity: The role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3745-9.
25. Agarwal AK, Giacchetti G, Lavery G, Nikkila H, Palermo M, Ricketts M, et al. CA-repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2; effects on gene expression and salt sensitivity. *Hypertension* 2000;36:187-94.
26. Smolenicka Z, Bach E, Schaer A, Liechti-Gallati S, Frey BM, Frey FJ, et al. A new polymorphic site in human 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1814-7.
27. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, De la Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension; evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001;38:1204-9.
28. Seckl JR, Benediktsson R, Lindsay S, Brown RW. Placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase and the programming of hypertension. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;55:447-455.