

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат на тему:
«Первичный гиперальдостеронизм»

Выполнила: ординатор 2-го года
специальности «Эндокринология»
Кирюшина Александра Евгеньевна
Проверила: д.м.н., доцент кафедры
госпитальной терапии и
иммунологии с курсом ПО
Дудина Маргарита Андреевна

Красноярск, 2023

Оглавление	
Актуальность	3
Этиология и патогенез	3
Эпидемиология	7
Классификация	8
Диагностика	8
Лечение.....	14
Диспансерное наблюдение у пациентов с ПГА	16
Список литературы	17

Актуальность

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – наиболее частая причина вторичной артериальной гипертензии (АГ). При ПГА увеличивается риск осложнений, связанных со специфическим поражением органов-мишеней: миокарда, почек, сосудов [1]. Риск внезапной сердечной смертности у пациентов с ПГА увеличивается в 10–12 раз.

ПГА – мультидисциплинарная проблема, находящаяся на стыке эндокринологии, кардиологии и нефрологии. На сегодняшний день в Российской Федерации помощь пациентам с ПГА, на который приходится 5–10% случаев всех АГ, находится на недостаточном уровне, что отчасти определяется плохим взаимодействием специалистов, в частности кардиологов и эндокринологов.

В 2016 г. вышли обновленные рекомендации Международного эндокринологического общества по диагностике и лечению ПГА [3]. В рекомендациях систематизированы подходы к диагностике и лечению ПГА. На первый план вышла концепция расширения скрининга ПГА среди пациентов с АГ с использованием оценки альдостерон/ренинового соотношения (АРС) и функциональных тестов, определения показаний для проведения селективного забора крови из вен надпочечников для дифференциальной диагностики форм ПГА и определения тактики лечения.

Этиология и патогенез

Первичный гиперальдостеронизм – эндокринное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем альдостерона (А), гиперпродукция которого автономна/относительно автономна от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [3].

Физиологический механизм регулирования концентрации альдостерона (А) связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных артериолах клубочков почки. Снижение давления в афферентных артериолах клубочков рефлекторно активирует экспрессию

ренина юкстагломерулярным аппаратом. Воздействуя на ангиотензин, образующийся в печени, ренин отщепляет от него декапептид ангиотензин I. Последний под влиянием ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) плазмы трансформируется в мощный прессорный антиген ангиотензин II, который повышает системное АД, избирательно повышает тонус эфферентной артериолы, активирует секрецию А корой надпочечников. А повышает концентрацию натрия в плазме за счет повышения его реабсорбции, снижает концентрацию калия за счет ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление плазмы, увеличивается объем циркулирующей крови. Дополнительно высокий уровень натрия сенсibiliзирует сосудистую стенку к воздействию прессорных агентов.

При ПГА происходят изменения как в надпочечниках, так и в органах-мишенях, страдающих при длительно повышенной концентрации А в сосудистом русле и тканях.

ПГА в 30% случаев обусловлен альдостерон-продуцирующей аденомой надпочечника (АПА, синдром Конна); в 60% случаев – двусторонней надпочечниковой гиперплазией; около 5-10% составляют наследственные формы, которые проявляются изолированной патологией надпочечников или протекают в сочетании с другими компонентами генетически детерминированных синдромов; в редких случаях причинами ПГА могут быть односторонняя надпочечниковая гиперплазия или аденокарцинома надпочечника [2]. Точные механизмы запуска гиперплазии с последующей трансформацией в аденому надпочечника на данный момент недостаточно изучены.

Повышенная концентрация А оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосудистую стенку и интерстиций [3]. У больных с длительным течением АГ отмечается альдостеронзависимая гипертрофия миокарда. Несмотря на то, что гипертрофия левого желудочка является неспецифическим проявлением, характерным для АГ любого генеза, доказано,

что увеличение массы миокарда при ПГА развивается раньше и достигает больших размеров.

При ПГА более выражено нарушение диастолической функции миокарда, чем при АГ другой природы. Диастолическая перегрузка является причиной дилатации левого предсердия. Длительное воздействие высоких концентраций А вызывает фиброзные изменения в миокарде. Сосудистые изменения при ПГА обусловлены развитием гипертрофии миоцитов сосудистой стенки. Явления фибромускулярной дисплазии приводят к сужению просвета артериального сосуда [3].

У больных с ПГА наряду с изменениями неспецифического характера при АГ по типу артериолосклеротического нефросклероза описаны специфические морфологические проявления – «гипокалиемическая почка». Морфологическим субстратом этих изменений является межпочечное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза [4].

Подтверждение диагноза дает врачу уникальную возможность либо полностью излечить пациента от АГ, либо использовать эффективную специфическую терапию.

ПГА может быть обусловлен мутациями в различных генах [5]:

Семейный ПГА 1 типа (сПГА-1) (синоним – глюкокортикоид – подавляемый гиперальдостеронизм) - наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается в 1 % случаев ПГА [1]. Заболевание обусловлено мутацией, в результате которой из двух генов CYP11B1 и CYP11B2, кодирующих соответственно 11-β-гидроксилазу и альдостеронсинтетазу, образуется химерный ген CYP11B1/CYP11B2 генах [5].

Клинически это пациенты с ранней, семейной, тяжелой гипертензией (дети, подростки, молодые люди), в лабораторных анализах – высокий уровень

альдостерона, калий может быть нормальным, окончательный диагноз устанавливается с помощью выявления химерного гена CYP11B1/CYP11B2 с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или Саузерн-блоттинга (данный анализ полностью заменила ранее проводимую пробу с дексаметазоном этим пациентам). Без лечения у больных часто развиваются нарушения мозгового кровообращения. Проводится пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами [5].

Семейный ПГА 2 типа (сПГА-2) - наследуется по аутосомно-доминантному типу и генетически гетерогенен, в основном развитие заболевания связывают с мутацией в гене *SLCN2*, который кодирует работы каналов хлора *SLC-2* [1]. В отличие от сПГА-1, уровень альдостерона при сПГА-2 не подавляется при супрессивной пробе с дексаметазоном и генетическое тестирование мутации сПГА-1 – отрицательно. Лечение проводится антагонистами минералкортикоидных рецепторов (АМР) [1].

Семейный ПГА 3 типа (сПГА-3) – наследование по аутосомно-доминантному типу. впервые был описан в семье, у членов которой были гипокалиемия, тяжелая артериальная гипертензия с раннего детского возраста, устойчивая к гипотензивной терапии, что потребовало двусторонней адреналэктомии [1]. Причина сПГА-3 - мутация в гене калиевого канала *Kir 3.4 KCNJ5* (калиевый канал, подсемейство J) [1]. При мутациях, приводящих к нарушению работы ионных каналов происходит ингибирование калиевых и натрий- калиевых каналов, что приводит к открытию потенциалзависимых кальциевых каналов, увеличению концентрации внутриклеточного кальция и усилению биосинтеза альдостерона [1].

Синдром множественной эндокринной неоплазии I типа, синдром Вермера: АПА может быть одним из компонентов МЭН 1, тип наследования аутосомно- доминантный [1]. Включает следующие компоненты: первичный гиперпаратиреоз (90%), обусловленный образованием или гиперплазией околощитовидных желез, образования аденогипофиза (гормонально-

неактивные и гормонально-активные (пролактинома, СТГ-, АКТГ-продуцирующие опухоли)), образования поджелудочной железы или опухоли из клеток APUD-системы (инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, випомы), образования надпочечников (до 40%), злокачественные и доброкачественные образования ЩЖ (20%, кроме медуллярного рака), редко образования других органов и систем (злокачественные образования легких, липомы, полипы желудка, шванномы, опухоли яичек) [1].

Семейный ПГА 4 типа (сПГА-4)- наследование по аутосомно-доминантному типу, обусловлен мутацией в гене *CACNA1H*, ответственного за работу Ca-каналов, *CaV3.2* [4]. Начало заболевания в раннем возрасте, сочетание с ментальными нарушениями, социальной дезадаптацией на этом фоне. При визуализации надпочечников (НП) изменения не выявляются или может быть минимальна степень гиперплазии [4]. Лечение проводится АМР [4].

PASNA (primary aldosteronism with seizure and neurologic abnormalities) синдром – ПГА в сочетании с неврологическими пороками, судорожным синдромом, случаи описаны у 2 девочек. Начало заболевания в раннем возрасте, пока нет данных о виде наследования этой формы ПГА. Заболевание обусловлено мутацией в гене *CACNA1D*, кодирующего работу Ca-каналов *CaV1.3*. Изменения в НП при визуализации не выявляются, коррекция АГ проводится с использованием блокаторов Ca-каналов, АМР [4].

Эпидемиология

Ранее распространенность ПГА оценивалась, как менее 1 % пациентов со среднетяжелой артериальной гипертензией и предполагалось, что гипокалиемия является непременным условием для постановки диагноза [2].

Среди эндокринных причин вторичной АГ лидерство принадлежит первичному ПГА, который наблюдается у 5-10% пациентов с гипертензией [2]. Последние исследования продемонстрировали, что ПГА встречается у 17-

23 % пациентов с резистентной АГ (устойчивой к 3-м антигипертензивным препаратам) [2].

Классификация

Выделяют следующие формы ПГА [4]:

- Альдостеронпродуцирующая аденома ((АПА), синдром Конна).
- Идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА).
- Односторонняя гиперплазия надпочечника.
- Наследственно обусловленный ПГА (семейный ПГА 1 типа (глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм, сПГА-1), семейный ПГА 2 типа (сПГА-2), семейный ПГА 3 типа (сПГА-3), МЭН-1.
- Синдром эктопированной продукции альдостерона: при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (рак щитовидной железы, опухоли яичников, кишечника и др.).
- Альдостерон-продуцирующая карцинома.

Диагностика

Клиническая картина

Облигатным синдромом ПГА является АГ (частота злокачественной АГ – 6-9%; кризовой АГ – 50%), в большинстве случаев ПГА сопровождается изменениями состояния сердечно-сосудистой системы (альдостеронзависимая гипертрофия миокарда, фиброзные изменения в миокарде, нарушения диастолической функции миокарда). У пациентов с ПГА высока частота сердечно-сосудистых поражений и смертности в сравнении с рандомизированными по возрасту и полу больными с аналогичной степенью повышения артериального давления (АД) при эссенциальной АГ [2].

Снижение функции почечных канальцев (никтурия, полиурия, гипоизостенурия, щелочная реакция мочи, альбуминурия) выявляется в 50-70% случаев ПГА [3]. Нефропатия при ПГА имеет смешанный генез и обусловлена как непосредственным влиянием избытка А, так и действием гипокалиемии и развивающегося гипокалиемического алкалоза. Не так давно развитие гипокалиемии считалось классическим проявлением ПГА, однако, по современным представлениям данный симптом встречается лишь в 9-37 % случаев.

У пациентов с ПГА достаточно часто выявляются нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости (парезы, мышечная слабость, парестезии, судороги), обусловленные гипокалиемией [2].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о нарушениях углеводного и липидного обмена у пациентов с ПГА. Для ПГА характерно развитие инсулинорезистентности, у пациентов с ПГА выше частота ожирения, нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета [3].

Критерии установления диагноза ПГА:

Диагностика ПГА проводится с использованием лабораторных и инструментальных методов обследования. Первым этапом необходимо исследование уровней альдостерона (А), ренина и калия.

При сочетании спонтанной гипокалиемии, уровня ренина ниже референсного значения, плазменной концентрации альдостерона >20 нг/дл (550 пмоль/л) – диагноз ПГА считается установленным без проведения дальнейшего подтверждающего тестирования.

При положительном первичном тесте (А > 10 нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и активности ренина < 1 нг/мл/час (или прямого ренина ниже референсного значения) и проведенным подтверждающим тестированием – диагноз ПГА считается установленным.

Для исключения генетических вариантов ПГА рекомендовано исследование мутации KCNJ5 с целью исключения сПГА-3 у детей с ПГА [1].

Всем пациентам с манифестацией ПГА в возрасте до 20 лет, с отягощенным семейным анамнезом по наличию ПГА или инсультов у родственников в молодом возрасте (<40 лет), рекомендовано генетическое тестирование на предмет исключения семейного ПГА 1 типа (сПГА-1) [5].

Лабораторные диагностические исследования

Рекомендовано проведение диагностики ПГА у следующих групп пациентов:

- со стабильно повышенным АД более 150 мм рт.ст. (для систолического) и/или 100 мм рт.ст. (для диастолического), зафиксированным трижды в разные дни;
- с АГ более 140/90 мм рт.ст., устойчивой к 3 гипотензивным препаратам, включая диуретическое средство или поддающейся лечению (АД менее 140/90 мм рт.ст.) на 4 или более гипотензивных препаратах [1].

В качестве первичного теста диагностики на ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение абсолютных значений А и активности ренина. Положительным первичным тестом считаются значения А > 10 нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и активности ренина < 1 нг/мл/час (или прямого ренина ниже референсного значения) [1].

Подготовка

Предварительное измерение уровня калия в крови. При гипокалиемии необходима коррекция, целевой уровень 4 ммоль/л.

Больной не должен ограничивать потребление натрия.

При получении отрицательного первичного теста на фоне некомпенсированной гипокалиемии и/или приема антигипертензивных

препаратов, оказывающих возможное влияние на увеличение уровня ренина (иАПФ, БРА, АМР и др.) показано повторное определение А, ренина, на фоне отмены/модификации антигипертензивной терапии и компенсации гипокалиемии, если контроль АГ, гипокалиемии может осуществляться препаратами с минимальным влиянием на уровень А и ренина, так как ложноотрицательный результат возможен.

Условия забора крови:

Забор в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении (можно сидеть, стоять, ходить) не менее 2-х часов. Непосредственно перед забором крови необходимо сидеть в течение 5-15 минут.

Условия забора крови на А, АРП/ПКР и калий:

- осуществляется медленно шприцевым способом (вакутейнером нежелательно – риск повышение калия)
- избегать сжимания кулака
- забор крови не ранее, чем через 5 секунд после снятия жгута
- сепарация плазмы не позднее 30 минут после забора
- перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, т.к. холод увеличивает АРП)
- после центрифугирования, при необходимости ожидания постановки в работу, плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке
- стаз и гемолиз требуют повторного забора.

Первичный скрининг на ПГА может проводиться у пациентов на фоне приема любых антигипертензивных препаратов, однако, оценивать полученные результаты, необходимо с учётом принимаемой терапии. При получении сомнительных результатов первичного теста ($A > 10$ нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и низконормальный/нормальный/повышенный ренин)

показано повторное определение данных показателей крови после коррекции АГ терапии на фоне приёма препаратов с минимальным влиянием на РААС [3].

Условия	Альдостерон	АРП и/или ПКР
Медикаменты		
Бета-блокаторы, АТХ код С07АG	↓	↓↓
Центральные альфа-адреномиметики, АТХ код С02СА	↓	↓↓
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), АТХ код М01А	↓	↓↓
Тиазидные диуретики, АТХ код С03А	↑→	↑↑
Нетиазидные диуретики, действующие на кортикальный сегмент петли Генле, АТХ код С03В	↑→	↑↑
"Петлевые" диуретики, АТХ код С03С	↑→	↑↑
Калийсберегающие диуретики, АТХ код С03D	↑	↑↑
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), АТХ код С09А	↓	↑↑
Антагонисты ангиотензина II, АТХ код С09С	↓	↑↑
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, АТХ код С08С	↓→	↑
Ингибиторы секреции ренина, АТХ код С09ХА	↓	↓ (АРП)↑(ПКР)
Прогестагены и эстрогены (фиксированные комбинации), АТХ код G03AA	→	→ (АРП)↓(ПКР)
Прогестагены и эстрогены (комбинации для последовательного приема), АТХ код G03AB	→	→ (АРП)↓(ПКР)
Эстрогены, АТХ код G03C	→	→ (АРП)↓(ПКР)
Прогестагены в комбинации с эстрогенами, АТХ код G03F	→	→ (АРП)↓(ПКР)
Калий		
Гипокалиемия	↓	↑→
Гиперкалиемия	↑	↓→
Ограничение соли		
есть	↑	↑↑
нет	↓	↓↓
Другое		
Возраст > 65 лет	↓	↓↓
Пременопауза ¹	↑→	→ (АРП)↓(ПКР)
Хроническая почечная недостаточность (ХПН)	→	↓
Псевдогиперальдостеронизм 2 типа ²	→	↓
Беременность	↑	↑↑
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑
Злокачественная АГ	↑	↑↑

Таблица 1. Факторы, влияющие на уровни абсолютных величин А и активности ренина

Подтверждающие тесты

У пациентов с положительным первичным тестом (абсолютные значения $A > 10$ нг/дл (100 пг/мл, 277 пмоль/л) и активности ренина < 1 нг/мл/час (или прямого ренина ниже референсного значения), или у пациентов с неоднократно полученными сомнительными результатами первичного теста на фоне отмены АГ терапии с влиянием на РААС, до проведения дифференциального диагноза форм ПГА рекомендовано проведение подтверждающего ПГА теста (одного или более) [3].

В качестве подтверждающего теста рекомендовано выполнение теста с физиологическим раствором: инфузия 2 литров 0,9% раствора NaCl в течение 4 часов с определением адекватности супрессии постинфузионного уровня альдостерона, в норме – менее 5 нг/дл (138,7 пмоль/л).

На время проведения подтверждающего теста рекомендуется в качестве антигипертензивной терапии использовать фармакологические препараты с минимальным или полным отсутствием влияния на РААС, необходимо так же избегать назначение других препаратов, изменяющих уровень ренина, так как на фоне их приема предотвращается подавление A и результат теста будет ложноположительный: центральные альфа-адреномиметики, НПВС, тиазидные диуретики, нетиазидные диуретики, "петлевые" диуретики, калийсберегающие диуретики, иАПФ, антагонисты ангиотензина II, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы секреции ренина, прогестагены и эстрогены.

Всем пациентам с лабораторно подтвержденным диагнозом ПГА необходимо проведение ночного подавляющего теста с 1 мг дексаметазона для исключения сочетанной гиперпродукции A и кортизола.

Инструментальные диагностические исследования

Всем пациентам с ПГА необходимо проводить компьютерную томографию (КТ) надпочечников с контрастированием, с целью определения варианта ПГА и исключения аденокортикального рака [1].

Если для терапии ПГА рассматривается хирургическое лечение (нет противопоказаний и отказа пациента), то для подтверждения односторонней гиперпродукции А рекомендовано проведение флебографии центральных надпочечниковых вен в рамках учреждения, имеющего опыт проведения и оценки результатов данного исследования [4].

Пациентам младше 35 лет, с гипокалиемией (без приема диуретических препаратов), абсолютным значением А > 30 нг/дл (832 пмоль/л), низким ренином и односторонней аденомой надпочечника по данным КТ, показана односторонняя адреналэктомия без проведения ССВЗК [2].

Лечение

Хирургическое лечение

Методом выбора в лечении подтипов ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона (АПА) и (ОНГ) является эндоскопическая адреналэктомия [1].

Дооперационное ведение. Основная цель предоперационной подготовки – нормализация АД (<140/90 мм рт.ст.) и коррекция гипокалиемии, что может потребовать назначения АМР [1].

Послеоперационное ведение. В первый послеоперационный день исследуют уровень калия, А и ренина, принимая во внимание, что уровень ренина может еще не измениться. АМР и инфузия калия должны быть отменены [1].

Консервативное лечение

У пациентов с доказанной односторонней гиперпродукцией А при высоком операционном риске или отказе пациента от операции

рекомендовано лечение антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР). Начальная доза спиронолактона 12,5-25 мг однократно ежедневно, эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 300 мг в день, обычно эффективна доза 25-50 мг в день), и, как альтернатива, эплеренон (25 мг два раза в день) возможно в сочетании с многокомпонентной гипотензивной терапией [1].

При двусторонней гиперпродукции А рекомендовано длительное назначение АМР: в качестве основного препарата – спиронолактон, в минимально титрованной дозе (начальная доза спиронолактона 12,5 - 25 мг однократно ежедневно, эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 300 мг в день, обычно эффективна доза 25-50 мг в день), и, как альтернатива, эплеренон (25 мг два раза в день) возможно в сочетании с многокомпонентной гипотензивной терапией [1].

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона 12,5- 25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 300 мг в день, обычно эффективна доза 25-50 мг в день.

Стартовая доза для эплеренона – 25 мг два раза в день. Для больных с III стадией ХБП спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии, для больных с IV стадией ХБП препараты противопоказаны.

Пациентам с сПГА I рекомендовано использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов. Дополнительное назначение АМР допустимо при невозможности достижения целевых значений АД и нормокалиемии. Стартовая доза дексаметазона для взрослых 0,125 - 0,25 мг/сутки, стартовая доза преднизолона 2,5 - 5 мг/сутки, для детей, доза глюкокортикоидов должна назначаться с поправкой на возраст и массу тела, а показатели АД определяются возрастными и гендерными нормативными значениями.

Диспансерное наблюдение у пациентов с ПГА

При сохраняющейся АГ пациентам после оперативного лечения по поводу ПГА рекомендуется исследование альдостерона, ренина или его активности [1].

Пациентам с ПГА, находящимся на медикаментозной терапии, рекомендуется диспансерное наблюдение с обследованием по поводу нарушений, вызванных артериальной гипертензией и влиянием А на органы-мишени.

Пациентам с ПГА и жалобами на нарушения ритма сердца (НРС) необходимо проведение ХМ ЭКГ для уточнения вида НРС, а также определение уровня калия.

Всем пациентам с ПГА необходимо проведение ЭХОКГ для исключения альдостерон-индуцированных изменений миокарда сердца.

Всем пациентам с ПГА необходимо определение уровня креатинина сыворотки крови с расчетом СКФ, а также выполнение анализа мочи на МАУ для исключения нарушения функции почек.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ – Первичный гиперальдостеронизм. 2021.

https://endoinfo.ru/upload/kr_pga_20.09.2021_4.pdf

2. Z. D. Kobalava et al., “Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020,” *Russ. J. Cardiol.*, vol. 25, no. 3, p. 149, 2020, doi: 10.15829/1560-4071-2020-3.
3. W. F. Young, A. W. Stanson, G. B. Thompson, C. S. Grant, D. R. Farley, and J. A. Van Heerden, “Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism,” *Surgery*, vol. 136, no. 6, pp. 1227–1235, 2019, doi: 10.1016/j.surg.2019.06.051.
4. A. Hannemann and H. Wallaschofski, “Prevalence of primary aldosteronism in patient’s cohorts and in population-based studies - A review of the current literature,” *Horm. Metab. Res.*, vol. 44, no. 3, pp. 157–162, 2020, doi: 10.1055/s- 0031-1295438.
5. B. M. Shifman, N. M. Platonova, N. V. Molashenko, E. A. Troshina, N. Y. Romanova, and G. S. Kolesnikova, “Aldosterone-and cortisol-co-secreting adrenal tumors: An uneasy sum of well-known parts (review),” *Probl. Endokrinol. (Mosk).*, vol. 65, no. 2, pp. 113–123, 2019, doi: 10.14341/probl10036.
6. C. E. Fardella, M. Pinto, L. Mosso, C. Gómez-Sánchez, J. Jalil, and J. Montero, “Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric *cyp11b1/cyp11b2* gene,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 10, pp. 4805–4807, 2021, doi: 10.1210/jcem.86.10.7920.