

Перспективы диагностики и лечения первичного гиперальдостеронизма

Расширенный реферат статьи Peter J Fuller. Adrenal Diagnostics: An Endocrinologist's Perspective focused on Hyperaldosteronism // Clin Biochem Rev, 2013, 34, 111–116.

Подготовлен И.В. Полубаяриновой

Развитие сложных визуализирующих методов с высоким разрешением привело к идентификации ранее нераспознаваемых надпочечниковых образований (надпочечниковые инциденталомы) и подчеркнуло необходимость соответствующего подхода для определения функционального состояния надпочечников. В центре внимания этих исследований стоят катехоламины мозгового вещества надпочечников (исследование, которое выполнить относительно просто путем измерения метанефринов) и кортикостероиды, кортизол и альдостерон, синтезируемые корой надпочечников. Диагноз гиперкортицизма остается проблемным. В контексте артериальной гипертензии и надпочечниковой инциденталомы исключение гиперальдостеронизма имеет большее значение помимо простой нормализации артериального давления. Данный обзор посвящен рекомендуемым подходам как к диагностике гиперальдостеронизма, так и в характеристике его этиологии. Моногенные причины минералокортикоидной гипертензии обсуждаются в свете последних разработок, касающихся как этиологии, так и дифференциального диагноза альдостерон-продуцирующих аденом.

Введение

Традиционно клиническая медицина начинается с осмотра пациента, набора симптомов и, возможно, связанных с ними признаков. Появление достаточно сложных визуализирующих методов с высоким разрешением на уровне миллиметра поставило всё с ног на голову. В клинической эндокринной практике врачи всё чаще сталкиваются с целым рядом так называемых инциденталом, расположенных в гипофизе, щитовидной железе или надпочечниках. В случае надпочечников можно дать следующее определение инциденталомы: «образование более 1 см в диаметре, случайно выявленное при радиологическом исследовании при отсутствии симптомов или клинических данных, указывающих на патологию надпочечников» [1]. Ключевой вопрос заключается в том, является ли образование функционирующим или нет.

С функциональной точки зрения обнаружение надпочечниковой инциденталомы требует решения вопроса о том, есть ли повышенная секреция стероидных гормонов корой надпочечников или избыточная продукция катехоламинов, в частности адренали-

на, мозговым веществом надпочечников. На самом деле характерные особенности феохромоцитомы и широкая доступность определения метанефринов с коротким сроком выполнения анализа делают относительно простым решение вопроса о том, является ли источником образования мозговое вещество надпочечников [2].

Наибольшие трудности связаны с установлением того, является ли образование, исходящее из коры надпочечников, функционирующим. В клиническом контексте акцент делается, прежде всего, на избыточной секреции основных кортикостероидов: альдостерона и кортизола, хотя потенциально может наблюдаться избыток секреции и других надпочечниковых стероидов. В 2008 г. Эндокринное общество опубликовало четкие рекомендации по диагностике синдрома Кушинга [3]. В плане диагностики субклинического синдрома Кушинга (или бессимптомного Кушинга), ассоциированного с надпочечниковой инциденталомой, предпочтение должно быть отдано ночному подавляющему тесту с 1 мг дексаметазона (ПТД-1) [4]. Как и в других вопросах диагностики при синдроме Кушинга, нет ни всеобщего согла-

сия в отношении ПТД-1, ни соответствующих пороговых значений [5]. Обычно уровень кортизола менее 50 ммоль/л исключает субклинический синдром Кушинга, а значение выше 138 ммоль/л с большой вероятностью будет значимым, диапазон 50–138 ммоль/л является «серой зоной» [5].

Исключение избытка альдостерона в ситуации надпочечниковой инциденталомы определяется тремя важными показаниями:

1) первичный гиперальдостеронизм выявляется у 7 % общей выборки пациентов с артериальной гипертензией [6] и у 20 % резистентных к терапии гипертоников [7];

2) ассоциированная с гиперальдостеронизмом гипертензия может быть излечена резекцией соответствующей аденомы, или, по крайней мере, будет достигнуто улучшение контроля артериального давления, приближающееся к 100 % [8];

3) гиперальдостеронизм имеет неблагоприятные сердечно-сосудистые последствия вдобавок к его влиянию на артериальное давление само по себе [9].

В этом обзоре основное внимание будет уделено проблемам гиперальдостеронизма.

Синтез и эффекты минералокортикоидов

Основной минералокортикоид альдостерон действует на эпителий преимущественно дистального нефрона и дистального отдела толстой кишки, регулируя векторный транспорт натрия [10]. Синтез альдостерона в клетках клубочкового слоя надпочечников регулируется главным образом ангиотензином II в ответ на повышение секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом и уровень калия. Он также стимулируется, хотя и слабо, АКТГ. Таким образом, существуют две классические петли эндокринной обратной связи, участвующие в регуляции секреции альдостерона [11]. Первая включает рецепторы объема в нефроне, регулирующие высвобождение ренина, как следствие, секреция альдостерона увеличивает реабсорбцию натрия и замыкает круг. При этом альдостерон стимулирует экскрецию калия, который в свою очередь включает обратную связь для ограничения секреции альдостерона. Ренин-ангиотензиновая система была тщательно изучена и хорошо охарактеризована, в частности, учитывая, что ключевые антигипертензивные средства, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина, нацелены на этот путь. Из этого следует, что в состоянии избытка альдостерона уровень калия ожидаемо будет низконормальным или сниженным (с параллельным сдвигом ионов водорода, ведущим к алкалозу), а уровни ренина, будь то активность ренина плазмы или концентрация ренина, будут низкими или подавленными. Клиническим следствием избыточной продукции альдостерона, как отмечено при альдостерон-продуцирующих аденомах (АПА), является артериальная гипертензия. Таким образом, при оценке надпочечниковой инциденталомы и наличии у пациента повышенного артериального давления [1] плазменные уровни альдостерона должны быть измерены вместе с уровнями калия, бикарбоната и ренина.

Альдостерон, ренин и их соотношение

Хотя активность ренина плазмы на протяжении многих лет расценивалась как золотой стандарт определения статуса ренина, в настоящее время все больше доказательств, что **концентрация самого ренина плазмы**, которая более легко применима к современным биохимическим платформам, в большинстве случаев дает по существу эквивалентные данные с клиническо-диагностической точки зрения [12]. Воспроизводимость анализа альдостерона была поставлена под сомнение [8], однако развитие методов жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии, вероятно, решит эти проблемы, хотя их пригодность для скринингового теста с высокой пропускной способностью не столь ясна [13]. Использование **соотношения альдостерона и ренина** для усиления несоответствующих взаимоотношений в условиях патологической гиперсекреции альдостерона было популяризировано благодаря работе профессоров Gordon и Stowasser в Брисбене [14] и получило широкое распространение [8]. Ключевым нюансом при использовании этого соотношения является то, что оно было разработано в качестве скринингового теста и должно использоваться только в этом качестве. Так как в этом соотношении результат сильно зависит от знаменателя, требуется осторожность в его интерпретации. В то время как некоторые исследования отстаивали, что уровень альдостерона для положительной трактовки соотношения альдостерона и ренина (АРС) должен быть выше 400 нмоль/л, современные рекомендации это не поддерживают. Не меньшим предостережением является то, что единицы измерения для активности ренина плазмы (АРП) и концентрации ренина плазмы (КРП) по определению могут отличаться, а использование различных типов анализов и платформ для обоих показателей означает, что необходимо соблюдать осторожность при сравнении соотношений, полученных из разных центров.

Этим опасениям придавалось большое значение в недавнем исследовании, основанном на немецком регистре болезни Конна [15] и говорящем о несомненной потребности в большей стандартизации биохимических методов.

Не менее значимо использование у пациентов ряда гипотензивных препаратов и средств, влияющих на уровень калия [14]. Уровень калия должен быть в пределах нормальных значений во время любого тестирования на гиперальдостеронизм. Сильные и слабые стороны такого подхода четко определены в рекомендациях, опубликованных Эндокринным обществом для диагностики первичного гиперальдостеронизма [8]. Последующее обследование также подробно описано в этих руководствах. Большинство авторов, в том числе Эндокринное общество, рекомендуют в качестве последующего исследования **тест с физиологическим раствором**, который используется в большинстве центров, хотя существуют и другие варианты, в том числе тест с пероральной натриевой нагрузкой, тест подавления флудрокортизоном и использование клонидина, которые отстаиваются в определенных центрах и более подробно описаны в рекомендациях [8].

Гиперальдостеронизм: аденома или гиперплазия?

Ключевым моментом диагностики после установления факта наличия первичного гиперальдостеронизма является дифференцировка между так называемой двусторонней гиперплазией и односторонней альдостерон-продуцирующей аденомой (АПА). АПА обычно лечится хирургическим путем с существенным, если не полным, обратным развитием последствий гиперальдостеронизма, в частности гипертонии. В настоящее время широко признается тот факт, что в условиях длительно существующего гиперальдостеронизма могут происходить в значительной степени необратимые структурные изменения в сосудистом русле, так что в исходе хирургического лечения снижение давления может быть

умеренным. Таким образом, **лапароскопическая адреналэктомия** при наличии опытного в плане проведения этих операций хирурга будет предпочтительным вариантом лечения при отсутствии каких-либо общих или специфических противопоказаний.

Двусторонняя гиперплазия надпочечников лечится медикаментозно. Традиционно лекарственную терапию начинают с антагониста минералокортикоидных рецепторов (МР) спиронолактона. Ограничением применения препарата является, во-первых, то, что он сходен по структуре с прогестероном и имеет прогестогенную активность, что является проблемой для женщин в пременопаузе, а во-вторых, является антиандрогеном с последующими проблемами у мужчин, включая значительную частоту гинекомастии [16]. Антагонист МР второго поколения, эплеренон, хотя и менее мощный, чем спиронолактон, но является высокоспецифичным для МР [17]. Третье поколение нестероидных, высокоспецифичных антагонистов МР в настоящее время проходит клинические испытания [17, 18]. Амилорид, бензамидовый диуретик, также является эффективной медикаментозной терапией, поскольку блокирует натриевые каналы эпителия дистальных частей нефронов и дистального отдела толстой кишки [16]. Стоит отметить, что результаты медикаментозной терапии в значительной степени эквивалентны хирургическому лечению, хотя ответ может занять немного больше времени [8].

С учетом увеличения выявляемости инциденталом надпочечников, которая выросла до 7 % в пожилом возрасте [4], а также относительно небольших размеров некоторых функционирующих АПА, важной проблемой становится **латерализация патологии**. В настоящее время основным рекомендуемым подходом является использование **селективного забора крови из вены надпочечника (СЗК)**. Основной сложностью этой методики является: необходимость наличия опытного отдельного интер-

венционного радиолога, который выполняет большое количество СЗК, а также необходимость срочного определения уровня альдостерона и кортизола во время процедуры [8, 20]. Определение кортизола в место установки катетера и в системном кровотоке с расчетом градиента кортизола позволяют убедиться в правильности катетеризации надпочечниковой вены. Нет единого мнения о том, следует ли проводить тест стимуляции с Синактеном (АКТГ). При технически выверенном исследовании его специфичность достигает 100 %, а чувствительность 95 % [19].

Значительный интерес представляют недавние работы, описывающие неинвазивный подход к латерализации. Burton и соавт. [21] оценивали чувствительность и специфичность использования 11-углерод (11C)-меченого метомидата в позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) в сочетании с КТ при латерализации АПА. Об использовании этого индикатора для ПЭТ визуализации опухолей коры надпочечников было впервые сообщено Bergstrom и соавт. в 1998 г. [22]. Метомидат сходен по структуре с этомидатом — анестетиком, который является мощным ингибитором 11 β -гидроксилазы, а также ингибирует другие ферменты стероидогенеза. Таким образом, он относительно специфичен для коры надпочечников. Burton и соавт. [21] сообщают, что результаты не отличаются от полученных при СЗК. Загвоздка в том, что для создания изотопа 11C, имеющего очень короткий период полураспада, нужен циклотрон [21]. Следует ожидать, что более традиционные ПЭТ-изотопы в свое время будут приведены к метомидату (такой как использование йодоэтомида [123I]) [23]. Однако в настоящее время для большинства центров СЗК останется методом выбора при латерализации.

Редкие причины гиперальдостеронизма

В дополнение к двум основным причинам первичного гиперальдостеронизма существует целый ряд сравнительно редких заболеваний,

в том числе карцинома надпочечника (которая обычно диагностируется при КТ), семейный гиперальдостеронизм II типа (при обнаружении АПА у нескольких членов семьи), эктопическая продукция альдостерона и односторонняя первичная гиперплазия надпочечника [24]. **Глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм**, также известный как семейный гиперальдостеронизм I типа, — хорошо описанный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, который связан химерным геном между геном 11 β -гидроксилазы и геном альдостеронсинтетазы [25]. Альдостеронсинтетаза из химерного гена экспрессируется в пучковой зоне надпочечника и регулируется АКТГ независимо от уровня ренина и калия. Этот синдром следует исключать у пациентов с подтвержденным первичным гиперальдостеронизмом в молодом возрасте (менее 20 лет), при положительном семейном анамнезе, а также при наличии в нем нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте (менее 40 лет). Для подтверждения диагноза рекомендуется проведение генетического тестирования на глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм, как правило, с использованием ПЦР длинных матриц для выявления химерного гена [8].

Альдостерон-продуцирующие аденомы (АПА)

Новые данные об этиологии АПА были получены в генетических исследованиях. Choi и соавт. [26] сообщили об ассоциации АПА с **мутациями в гене калиевого канала клубочковых клеток — KCNJ5**. Было установлено, что KCNJ5 мутировал в двух из четырех случаев АПА. Впоследствии ряд других исследователей также подтвердили эти данные; в работе Boulkroun и соавт. [27] исследовали 380 АПА и обнаружили, что 34 % содержат соматические мутации гена KCNJ5. Молекулярный патогенез развития АПА вследствие указанных мутаций остается неизменным; возможно, они приводят к увеличению

прохождения натрия через канал KCNJ5 с последующей деполяризацией, вызывающей aberrантный синтез альдостерона и пролиферацию клубочковых клеток. Совсем недавно крупное европейское исследование [28] использовало полное экзомное секвенирование для поиска специфических соматических мутаций в девяти АПА, где отсутствовала мутация KCNJ5. Они идентифицировали мутации в генах α -субъединицы Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы в трех и двух соответственно из девяти АПА. Распространенность этих мутаций составила 5,2 и 1,6 % соответственно [28].

Моногенные причины минералокортикоидной артериальной гипертензии

В дополнение к глюкокортикоидподавляемому гиперальдостеронизму, есть еще три моногенные причины минералокортикоидной гипертензии, которые, несмотря на свою редкость, очень важны для нашего понимания механизмов регуляции артериального давления альдостероном [29]. Первый из них, **синдром Лидлла**, является наследственной аутосомно-доминантной формой артериальной гипертензии, сопровождающейся гипокалиемией и подавлением активности ренина плазмы, но при низком уровне альдостерона. Эти пациенты не дают ответа на антагонист спиронолактона и ограничение соли, но реагируют на амилорид. Индуцируемый альдостероном транспорт натрия в эпителиальных клетках происходит через апикальный натриевый канал (ENaC), которых состоит из трех субъединиц. Специфические укорачивающие или миссенс-мутации домена с высоким содержанием пролина С-конца β - и γ -субъединиц приводят к формированию канала, который по существу не способен осуществить цикл от плазматической мембраны и, следовательно, становится фактически постоянно активным [30]. Амилорид действует за счет своей способности связываться с апикальной поверхностью этого канала и блокировать его активность даже в присутствии мутации.

Еще более редкая аутосомно-доминантная причина минералокортикоидной гипертензии связана с **активирующей мутацией рецептора минералокортикоидов (МР)**. Это связано с заменой лейцина на серин при миссенс-мутации в положении 810 в МР [31]. В этом случае МР теряет селективность, а это приводит к тому, что прогестерон и кортизол приобретают свойства его агонистов. В семьях, в которых была обнаружена эта мутация, встречалась тяжелая ассоциированная с беременностью гипертония, предположительно отражающая значительное увеличение уровня прогестерона во время беременности. Эти пациенты не отвечают на спиронолактон, который даже усиливает гипертензию, поскольку воспринимается МР в качестве агониста. С другой стороны, эти пациенты реагируют на амилорид, подавляющий действие эпителиального натриевого канала.

Наконец, **синдром кажущегося минералокортикоидного избытка (СКИМ)** имеет тяжелое раннее начало, проявляется рецессивно наследуемой артериальной гипертензией, ассоциированной с выраженным гипокалиемическим алкалозом и подавленной активностью ренина плазмы, но опять же при низком уровне альдостерона [32]. Этот синдром подчеркивает уникальную характеристику МР, который в отличие от других стероидных рецепторов имеет два физиологических лиганда, альдостерон и кортизол. Кортизол обычно циркулирует в гораздо более высоких концентрациях, чем альдостерон. Рецептор, следовательно, должен в значительной степени быть занят кортизолом, исключая доступ альдостерона и соответствующее регулирование эпителиального транспорта натрия. Разрешение этого парадокса принадлежит ферменту 11β -гидроксистероиддегидрогеназе II типа (11β -HSD2), которая находится в эпителиальных тканях в тесной связи с МР [32]. Она преобразует кортизол в неактивный кортизон. При СКИМ этот фермент инактивируется, тем самым давая доступ кортизолу к МР [33]. Биохимически это связано с

измененным соотношением кортизола к кортизону и их соответствующих метаболитов в моче. При СКИМ пациенты реагируют на подавление уровня кортизола при использовании дексаметазона, который фактически неактивен в МР, а также на спиронолактон. Стоит отметить, что подобная ситуация может быть вызвана приемом лекарств, например карбенексолона натрия, который ранее использовался при лечении пептической язвы, или активного ингредиента солодки, глициретиновой кислоты, оба препарата блокируют 11β -HSD2 и вызывают проявления СКИМ [32].

Минералокортикоидная артериальная гипертензия может наблюдаться в случае, когда **уровень кортизола становится настолько высоким**, что он превышает возможности 11β -HSD по предотвращению его доступа к рецептору. Это классически наблюдается при синдроме эктопической продукции АКТГ, а также при некоторых надпочечниковых карциномах. Редкие надпочечниковые карциномы могут продуцировать минералокортикоид дезоксикортикостерон. Очевидно, что и передозировка препаратом 9α -флудрокортизона ацетатом (Кортинефф), который обычно используется для заместительной терапии дефицита минералокортикоидной функции, также будет копировать этот синдром. Наконец, за многие годы был накоплен ряд описаний синтетических глюкокортикоидов, используемых в различных местных препаратах, которые фактически бивалентны и обладают способностью активировать МР. Одним из таких примеров является 9α -флудропреднизолон, который широко использовался в Европе в назальных спреях.

Клиническое значение гиперальдостеронизма

При рассмотрении проблемы в отношении диагностики и дифференциальной диагностики минералокортикоидной артериальной гипертензии важно ответить на вопрос, что это дает пациенту. Как выяснилось, подъем артериального

давления на каждый миллиметр ртутного столба при первичном гиперальдостеронизме хуже, чем при гипертонической болезни, за счет большей частоты инсультов, нефатальных инфарктов миокарда и фибрилляции предсердий [31]. Другие исследования изучали неблагоприятное воздействие на почки [35]. Крупные исследования антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении сердечной недостаточности, диабетической нефропатии и даже заболеваний сетчатки [36–38] показали, что большое значение имеет не только и не столько избыток альдостерона, сколько неадекватная активация его рецепторов.

Литература

- Thompson GB, Young WF Jr. Adrenal incidentaloma // *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 84–90.
- Whiting MJ, Doogue MP. Advances in biochemical screening for pheochromocytoma using biogenic amines // *Clin Biochem Rev* 2009; 30: 3–17.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526–40.
- Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma // *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4106–13.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma // *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 851–70.
- Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Volzke H, et al. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies // *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 7–15.
- Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment // *J Hypertens* 2004; 22: 2217–26.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3266–81.
- Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, Blacher J, Safar ME, Mourad J-J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism // *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
- Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227–35.
- Fuller PJ. Aldosterone: secretion and action. In: Jameson JL and DeGroot LJ, Editors. *Endocrinology*. 6th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2010.
- Dorrian CA, Toole BJ, Alvarez-Madrazo S, Kelly A, Connell JM, Wallace AM. A screening procedure for primary aldosteronism based on the Diasorin Liaison automated chemiluminescent immunoassay for direct renin. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 195–9.
- Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here? // *Clin Biochem Rev* 2011; 32: 5–31.
- Stowasser M, Ahmed AH, Pimenta E, Taylor PJ, Gordon RD. Factors affecting the aldosterone/renin ratio // *Horm Metab Res* 2012; 44: 170–6.
- Fischer E, Reuschl S, Quinkler M, Rump LC, Hahner S, Bidlingmaier M, et al; Participants of the German Conn's Registry — Else Kroner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Assay characteristics influence the aldosterone to renin ratio as a screening tool for primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry // *Horm Metab Res* 2013; 45: 526–31.
- Lim PO, Young WF, MacDonald TM. A review of the medical treatment of primary aldosteronism // *J Hypertens* 2001; 19: 353–61.
- Fagart J, Hillisch A, Huyet J, Barfacker L, Fay M, Pleiss U, et al. A new mode of mineralocorticoid receptor antagonism by a potent and selective non-steroidal molecule // *J Biol Chem* 2010; 285: 29932–40.
- Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity // *Hypertension* 2008; 51: 742–8.
- Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism // *Surgery* 2004; 136: 1227–35.
- Stowasser M. Improving the success and reliability of adrenal venous sampling: focus on intraprocedural cortisol measurement // *Clin Chem* 2012; 58: 1275–7.
- Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, Soloviev DV, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of (11)C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas // *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 100–9.
- Bergstrom M, Bonasera TA, Lu L, Bergstrom E, Backlin C, Juhlin C, et al. In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors // *J Nucl Med* 1998; 39: 982–9.
- Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Bock S, Verburg FA, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [123I] IMTO-SPECT/CT // *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1508–18.
- Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 607–18.
- Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-reducible aldosteronism and human hypertension // *Nature* 1992; 355: 262–5.
- Choi M, Scholl UI, Yue P, Bjorklund P, Zhao BX, Nelson-Williams C, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension // *Science* 2011; 331: 768–72.
- Boukroun S, Beuschlein F, Rossi GP, Golib-Dzib JF, Fischer E, Amar L, et al. Prevalence, clinical, and molecular correlates of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism // *Hypertension* 2012; 59: 592–8.
- Beuschlein F, Boukroun S, Osswald A, Wieland T, Nielsen HN, Lichtenauer UD, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension // *Nat Genet* 2013; 45: 440–4, e1–2.
- Kuhle U, Lewicka S, Fuller PJ. Endocrine disorders of sodium regulation. Role of adrenal steroids in genetic defects causing sodium loss or sodium retention // *Horm Res* 2004; 61: 68–83.
- Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, Nelson-Williams C, Hansson JH, Schambelan M, et al. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial sodium channel // *Cell* 1994; 79: 407–14.
- Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, Fradley M, Moritz M, Spitzer A, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy // *Science* 2000; 289: 119–23.
- White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess // *Endocr Rev* 1997; 18: 135–56.
- Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, Agarwal AK, White PC. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase // *Nat Genet* 1995; 10: 394–9.
- Mantero F, Armanini D, Opocher G, Fallo F, Sampieri L, Cuspidi B, et al. Mineralocorticoid hypertension due to a nasal spray containing 9 alpha-fluoroprednisolone // *Am J Med* 1981; 71: 352–7.
- Catena C, Colussi G, Sechi LA. Mineralocorticoid receptor antagonists and renal involvement in primary aldosteronism: opening of a new era // *Eur J Endocrinol* 2013; 168: C1–5.
- Mentz RJ, Bakris GL, Waeber B, McMurray JJ, Gheorghide M, Ruilope LM, et al. The past, present and future of renin-angiotensin aldosterone system inhibition // *Int J Cardiol* doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.007. (Epub ahead of print)
- Shibata S, Fujita T. Mineralocorticoid receptors in the pathophysiology of chronic kidney diseases and the metabolic syndrome // *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350: 273–80.
- Zhao M, Celerier I, Bousquet E, Jeanny JC, Jonet L, Savoldelli M, et al. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy // *J Clin Invest* 2012; 122: 2672–9.