

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:
www.medicosciences.com



Acute adrenal insufficiency: literature analysis

Diana Bukauskaite¹, Ugnė Grimutiene¹, Goda Jakovlevaite¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Acute adrenal insufficiency (AAI) also known as adrenal or Addisonian crisis, is an acute and life – threatening condition. AAI is most common in people who already have chronic adrenal insufficiency (CAI), when the organism is affected by stress and is unable to provide the required amount of endogenous cortisol or replacement therapy is insufficient. In patients without CAI, AAI can be caused by infectious adrenalitis, fibrosis or Waterhouse – Friderichsen syndrome. Clinical features of AAI occur rapidly, within a few hours, the main clinical sign being fluid and vasopressor uncontrolled shock. Other nonspecific symptoms include weakness, dehydration, nausea, vomiting, abdominal pain, tachycardia, cramps, apathy, disorientation, coma and signs of CAI. A medical history, patient examination and laboratory tests, especially cortisol level determination, are important for diagnosis of AAI. Treatment, even in the absence of a confirmed diagnosis, is initiated with parenteral glucocorticoid administration and correction of rehydration. Depending on the severity and causes of AAI, treatment in intensive care units, symptomatic causation treatment, prevention of thromboembolism and stress ulcers, etc. should be considered. AAI management should focus on the prevention of acute and life – threatening events, systematic training of the patient, his family and friends is an essential prevention tool.

Aim: To analyse the scientific literature about the etiology, diagnostic methods and treatment of acute adrenal insufficiency.

Methods: literature sources were selected from PubMed and Cochrane Library scientific databases, selecting only reviews from 2015 to 2020 in English, using the keywords in the original language: “adrenal insufficiency”, “acute adrenal insufficiency”, “Addisonian crisis”, “adrenal crisis”, “adrenal glands”.

Keywords: Adrenal insufficiency, acute adrenal insufficiency, Addisonian crisis, adrenal crisis, adrenal glands.

Ūminis antinksčių nepakankamumas: Literatūros apžvalga

Diana Bukauskaitė¹, Ugnė Grimutienė¹, Goda Jakovlevaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Ūminis antinksčių nepakankamumas (ŪAN), dar vadinamas antinksčių ar adisonine krize, yra ūminė, gyvybei pavojinga būklė. ŪAN dažniausiai pasireiškia žmonėms, jau sergantiems lėtiniu antinksčių nepakankamumu (LAN), kai stresinėse organizmui situacijose jis nesugeba užtikrinti reikiamo endogeninio kortizolio kiekio arba taikant pakaitinę terapiją, nėra padidinama jo dozė. Pacientams, kuriems nėra LAN, adisoninę krizę gali sukelti infekcinis adrenalitas, fibrozė arba ūminės meningokokinės infekcijos sukeltas Waterhouse - Friderichsen sindromas, kai atsiranda masyvos abiejų antinksčių kraujosruvos. ŪAN klinika tipiskai pasireiškia greitai, per keletą valandų, pagrindinis klinikinis požymis – skysčiais ir vazopresoriais nekontroliuojamas šokas. Stebimi ir kiti nespecifiniai simptomai: išreikštas silpnumas, dehidratacija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, tachikardija, mėšlungiai, apatija, dezorientacija, koma bei LAN požymiai. Diagnozuojant ŪAN svarbu anamnezė, medicininiai duomenys, paciento apžiūra, fizinis ištyrimas ir laboratoriniai tyrimai, iš kurių svarbiausias – kortizolio kiekio nustatymas. Gydimui, net ir neturint patvirtintos diagnozės, nedelsiant skiriami gliukokortikoidai parenteraliai, rehidratacijos korekcijai – izotoninio tirpalo infuzija. Priklausomai nuo ŪAN sunkumo ir sukėlusios priežasties reikia svarstyti gydymą intensyvios terapijos skyriuose, skirti simptominių priežastinių gydymą, tromboembolijų bei stresinių opų profilaktiką ir kt. ŪAN valdymas turėtų būti nukreiptas į ūmių ir gyvybei pavojingų įvykių prevenciją, o sistemingas paciento, jo šeimos ir draugų mokymas yra esminė prevencijos priemonė.

Tikslas: Ūminio antinksčių nepakankamumo etiologijos, diagnostikos ir gydymo literatūros šaltinių analizė.

Metodika: Literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ ir „Cochrane Library“ mokslinėmis duomenų bazėmis, atrenkant publikacijas nuo 2015 iki 2020 metų anglų kalba, naudojant raktažodžius originalo kalba: „antinksčių nepakankamumas“, „ūminis antinksčių nepakankamumas“, „adisoninė krizė“, „antinksčių krizė“, „antinksčiai“.

Raktažodžiai: Antinksčių nepakankamumas, ūminis antinksčių nepakankamumas, adisoninė krizė, antinksčių krizė, antinksčiai.

1. Įvadas

Ūminis antinksčių nepakankamumas (ŪAN), dar vadinamas antinksčių ar adisonine krize, yra ūminė, gyvybei pavojinga būklė. Ligą sukelia santykinis ar absoliutus kortizolio trūkumas, dažniausiai atsirandantis dėl disbalanso tarp padidėjusio hidro kortizono poreikio ir nepakankamo jo skyrimo. Būklė apibrėžiama kaip greitai progresuojanti, bet puikiai suvaldoma skyrus gliukokortikoidų parenteriškai (1,2). Todėl ankstyva diagnostika, greitai pradėtas gydymas yra svarbūs ir turi įtakos pacientų išgyvenamumui (3). Antinksčiai sudaryti iš dviejų dalių – žievės ir šerdies (4). Antinksčių žievė sudaro apie 90% viso jų audinio. Žievės išorinė glomerulinė dalis (*zona glomerulosa*) gamina mineralokortikoidus – aldosteroną, vidurinė fascikulinė (*zona fasciculata*) gamina gliukokortikoidus – kortizolį, vidinė retikulinė (*zona reticularis*) gamina antinksčių androgenus (5,6). Antinksčių žievės hormonų produkcijos reguliacijai įtakos turi adrenokortikotropinis hormonas (AKTH), angiotenzinas II bei natrio ir kalio koncentracija plazmoje (7,8). Antinksčių šerdis paprastai išskiria 80% epinefrino ir 20% norepinefrino – jų sekrecija siejama su organizmo streso būseną (5). Kliniškai stebimos dvi antinksčių nepakankamumo formos: ūminis ir lėtinis antinksčių nepakankamumas. Taip pat lėtinį antinksčių nepakankamumą galima suskirstyti į pirminį, antrinį ir tretinį priklausomai nuo sukeliančių priežasčių. Pirminis antinksčių nepakankamumas, žinomas kaip Adisono liga, išsivysto, kai patologija yra pačiuose antinksčiuose, antrinis – dėl sumažėjusio hipofizės

išskiriamo AKTH, o tretinis dėl sumažėjusio kortikotropiną atpalaiduojančio hormono kiekio, išsiskiriančio iš pogumburio (4,9). Dauguma antinksčių nepakankamumo simptomų yra nespecifiniai ir pasireiškia kaip nuovargis, svorio pokyčiai, galvos svaigimas bei hipotenzija, tačiau ūminė šios ligos forma bei nesugebėjimas laiku su ja susitvarkyti yra gyvybei pavojingas (10). Šiuo straipsniu, apžvelgiant mokslinę literatūrą, siekiama pateikti svarbiausią informaciją apie ūminį antinksčių nepakankamumą – būklę, kurią svarbu greitai atpažinti ir gydyti.

2. Etiologija ir epidemiologija

Dažniausia pirminio antinksčių nepakankamumo priežastis yra autoimuninė antinksčių žievės destrukcija. Kitos priežastys apima antinksčių hemoragiją, vėžį, infekcijas, tam tikrus medikamentus (etomidatas, ketokonazolis, flukonazolis, metiraponas), chirurginį antinksčių šalinimą, įgimtas patologijas. Antrinio antinksčių nepakankamumo dažniausia priežastis – ilgalaikis egzogeninis gliukokortikoidų vartojimas. Taip pat jį gali sukelti ir hipofizės navikai, metastazės, hipofizės apopleksija, galvos trauma, chirurginis gydymas ar radiacija, Sheehan sindromas nėštumo metu. Tretinio antinksčių nepakankamumo priežastys susijusios su pogumburio patologija (1,4,11). Ūminis antinksčių nepakankamumas dažniausiai išsivysto žmonėms, jau sergantiems lėtiniu antinksčių nepakankamumu (12). Adisoninė krizė vystosi, kai stresinėse organizmui situacijoje jis nesugeba užtikrinti reikiamo endogeninio kortizolio kiekio arba taikant pakaitinę terapiją, nėra padidinama jo dozė. Tokios akivaizdžios būsenos yra sunkios traumos, didelės chirurginės operacijos, gimdymas, tačiau

antinksčių krizę gali sukelti ir būklės, kaip fizinė veikla ar emocinis stresas, kai endogeninio kortizolio poreikis nėra labai ryškiai padidėjęs (13,14). Taip pat ūminio antinksčių nepakankamumo išsivystymą gali paskatinti ir kitos stresinės organizmui priežastys: įvairios kilmės infekcijos (bakterinės, virusinės, grybelinės), nėštumas, tiroksikozė, vaistai, virškinimo trakto ligos, dehidracija, alkoholio vartojimas, traukuliai, ūminė mieloidinė leukemija bei kitos nežinomos priežastys (1). Smans, Van der Valk ir kitų bendraautorių atliktame tyrime su 458 pacientais, sergančiais lėtiniu antinksčių nepakankamumu, gauti rezultatai, kad pacientams, sergantiems pirminiu antinksčių nepakankamumu, antinksčių krizės dažnis buvo 5,2/100 pacientų, sergantiems antiniu antinksčių nepakankamumu 3,6/100 pacientų ir tretiniu antinksčių nepakankamumu 15,1/100 pacientų. Autoriai taip pat nurodė rizikos faktorius ūminiam antinksčių nepakankamumui išsivystyti, pats svarbiausias – gretutinės ligos buvimas (reikšmingai riziką didina širdies ir kraujagyslių, neurologinės, kvėpavimo sistemos ir onkologinės ligos), taip pat svarbūs buvo gastroenteritas bei kitos infekcijos (15). Pacientams, kuriems nėra lėtinio antinksčių nepakankamumo, adisoninę krizę gali sukelti lėtinės infekcijos, pvz., dėl *Mycobacterium tuberculosis*, išsivystantis infekcinis adrenalitas ir fibrozė arba ūminės meningokokinės infekcijos sukeltas Waterhouse – Friderichsen sindromas, kurio metu atsiranda masyvios abiejų antinksčių kraujosruvos (12,16). Vyresnio amžiaus žmonės tiek moterys, tiek vyrai ūminiu antinksčių nepakankamumu serga vienodai. Taip pat stebima, kad ūminiu antinksčių nepakankamumu sergantys

asmenys, dažnai turi ir kitų endokrininių ligų, pavyzdžiui, skydliaukės patologiją ar pirmo tipo diabetą (1,17).

3. Ūminio antinksčių nepakankamumo klinikinė išraiška

Ūminio antinksčių nepakankamumo klinika tipiškausiai pasireiškia labai greitai, per keletą valandų (18). Pagrindinis klinikinis požymis – nepaaiškinamas šokas. Pacientas į skubios pagalbos skyrių atvyksta su hipotenzija, nesikoreguojančia nei skysčiais, nei vazopresoriais. Stebimi ir kiti nespecifiniai simptomai: išreikštas silpnumas ir nuovargis, dehidracija, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, anoreksija, ortostatinė hipotenzija, tachikardija, antrinis karščiavimas dėl infekcijos, mėšlungiai, apatija, dezorientacija, koma (2,19-24). Greta ūminio antinksčių nepakankamumo klinikos yra matomi ir Adisono ligą nurodantys požymiai, tokie kaip gleivinių ir odos hiperpigmentacija, sąlygota melanocitus stimuliuojančio hormono hiperprodukcijos ir ryškiausia nuo saulės neapsaugotose odos vietose, krumplių, alkūnių, kelių, randų srityje, druskos potraukis ir baltmė. Esant antriniam lėtiniam antinksčių nepakankamumui galimas blyškumas ir hipogonadizmo simptomai (pažastų, gaktos srities plaukų bei libido sumažėjimas, amenorėja) (25).

4. Ūminio antinksčių nepakankamumo diagnostika

Ūminio antinksčių nepakankamumo atveju, skirtingai nuo lėtinio antinksčių nepakankamumo, turi būti taikoma skirtinga diagnostinė strategija, kadangi tai yra būklė, reikalaujanti skubaus gydymo net ir neturint patvirtintos diagnozės (19). Visų pirma, anamnezė ir medicininių dokumentų

duomenys (buvusios ligos, operacijos, vartojami/vartoti medikamentai, ypač ilgalaikis steroidų vartojimas), paciento apžiūra, fizinis ištyrimas bei gyvybinių funkcijų įvertinimas gali būti labai informatyvūs diagnozuojant ligą. Reikėtų atsižvelgti į stebimą nepaaiškinamą hipotenziją – šiems pacientams būtina įtarti ūminį antinksčių nepakankamumą (1). Nemažiau svarbu ir greitai atlikti laboratorinius tyrimus, iš kurių svarbiausias kortizolio kiekio nustatymas, ir nelaukiant atsakymo skirti gydymą. Taip pat ŪAN metu būdinga hiponatremija ir hiperkalemija dėl mineralkortikoidų trūkumo (būdinga tik pirminiam antinksčių nepakankamumui), hipoglikemija dėl sumažėjusios gliukoneogenezės ir glikogenolizės, hiperkalcemija dėl padidėjusios žarnyno absorbcijos bei sumažėjusios ekskrecijos per inkstus, žemas adrenokortikotropinio (AKTH) hormono kiekis esant antriniam bei aukštas AKTH esant pirminiam antinksčių nepakankamumui, prerenalinis inkstų nepakankamumas, žemas aldosterono kiekis dėl mineralkortikoidų trūkumo, didelis renino kiekis esant pirminiam antinksčių nepakankamumui, metabolinė acidozė, normocitinė normochrominė anemija, limfocitozė ir eozinofilija. AKTH stimuliacijos testas, kurio metu į raumenį ar į veną skiriama 250 mikrogramų kosintropino ir po 30 min. vertinamas atsakas – kortizolio kiekio padidėjimas, yra patvirtinantis diagnozę, bet neturėtų būti atliekamas ūmios būklės metu (1,19,25,26). Neturėtų būti pamirštas ir elektrokardiografijos tyrimas ir stebimi hiperkalemijos pokyčiai: suplokštėjęs P dantelis, aukštas ir simetriškas T dantelis, platus QRS

kompleksas, sutrumpėjęs Q-T tarpas, kai kuriais atvejais prieširdžių ar skilvelių asistolija (25).

5. Ūminio antinksčių nepakankamumo gydymas

- Gliukokortikoidai. Skiriama pradinė 100 mg hidrokortizono dozė kaip įmanoma greičiau į veną arba į raumenis, jei nėra intraveninės prieigos. Po pradinės dozės tęsiama intraveninė 200 mg hidrokortizono infuzija 24 val. arba galima skirti vienkartinę 50 mg hidrokortizono injekcijas į veną arba į raumenis kas 6 val. pirmąją parą (3,11,27). Jei gydymo įstaigoje hidrokortizonas nėra prieinamas, kaip antro pasirinkimo vaistą rekomenduojama skirti prednizoloną. Deksametazonas yra mažiausiai pageidaujama alternatyva ir turėtų būti skiriamas tik tuo atveju, jei nėra kitų gliukokortikoidų (27).
- Izotoninio tirpalo infuzija. Kadangi dehidratacija ir hipovolemija yra dažnai ūminį antinksčių nepakankamumą lydinčios būklės, rehidratacijai skiriama intraveninė 1000 ml izotoninio tirpalo infuzija (pvz., 0,9% NaCl tirpalas) per pirmą valandą. Vėliau vertinama pagal klinikinius požymius arba centrinės venos spaudimą ir gali būti toliau tęsiama rehidratacija, paprastai sulašinami 4 – 6 l skysčių per pirmas 24 val. Reikia dažnai vertinti pacientų hemodinamiką dėl hipervolemijos (1,11,27).
- Glikemijos korekcija. Hipoglikemijos korekcijai skiriama 5% gliukozės infuzija (28).
- Mineralkortikoidai. Skiriant pacientui didesnę nei 50 mg hidrokortizono dozę,

mineralkortikoidų papildomai skirti nereikia. Fludrokortizolio dozės skyrimas atnaujinamas pacientams, sergantiems pirminiu antinksčių nepakankamumu, kai gliukokortikoidų paros dozė yra mažesnė nei 50 mg hidrokortizono (11,28).

- Endokrinologo konsultacija. Endokrinologas turi konsultuoti pacientą dėl tolimesnio gydymo hidrokortizonu, pagrindinės ligos tyrimo ir kt. (11).
- Priklausomai nuo ūminio antinksčių nepakankamumo sunkumo ir sukėlusios priežasties reikia svarstyti gydymą intensyvios terapijos skyriuose, skirti simptominiį priežastinį gydymą, tromboembolijų, stresinių opų profilaktiką ir kt. (22).

6. Ūminio antinksčių nepakankamumo prevencija

Ūminio antinksčių nepakankamumo valdymas turėtų būti nukreiptas į ūmių ir gyvybei pavojingų įvykių prevenciją, o sistemingas paciento, jo šeimos ir draugų mokymas yra esminė prevencijos priemonė (3). Taip pat labai svarbu, kad pacientas reguliariai lankytųsi pas endokrinologą būklės vertinimui, iškart po lėtinio antinksčių nepakankamumo diagnozės nustatymo kas 1 mėnesį, ilgainiui, jei įmanoma, rečiau, kas 6 – 12 mėnesių (11). Reikia pacientams ir jų artimiesiems suteikti informaciją apie antinksčių fiziologiją, lėtinį ir ūminį antinksčių nepakankamumą, pakaitinę hormonų terapiją. Svarbu mokyti pacientus taisyklių, kaip reikia elgtis dienomis, kai paciento organizmas patiria vidutinio ar stipraus intensyvumo stresą (3,21). Pavyzdžiui, jei pacientas karščiuoja $>38^{\circ}\text{C}$, reikia

padvigubinti peroralinių gliukokortikoidų dozę ir tęsti, kol pacientas pasveiks, prie įprastinės dozės grįžtama palaipsniui per 1 – 2 dienas. Patiriant didelį emocinį stresą taip pat reikėtų padidinti įprastą dienos peroralinio hidrokortizono dozę 10 – 20 mg. Pacientams, kurie užsiima sekinančia fizine veikla, reikėtų vartoti papildomas 10 mg hidrokortizono dozes prieš ją. Intraveninių arba intramuskulinių gliukokortikoidų poreikis atsiranda, kai pacientas vemia, viduriuoja, sunkių infekcijų metu, prieš kolonoskopiją, ūminių traumų ar operacijų metu. Pavyzdžiui, didelės apimties chirurginių operacijų metu gydytojai turėtų pradėti 100 mg per 12 val. hidrokortizono infuziją prieš pat anesteziją ir tęsti kol pacientas galės valgyti ir gerti pats, kitas 48 val. skiriama dviguba peroralinė gliukokortikoidų dozė, vėliau grįžtama prie įprastos dozės (11,22). Kita svarbi ūminio antinksčių nepakankamumo prevencijos dalis yra pacientų aprūpinimas priemonėmis. Jiems rekomenduojama turėti dokumentus su diagnozės patvirtinimu apie antinksčių nepakankamumą. Pacientai turi būti pasiruošę skubios pagalbos rinkinį, kurį sudaro papildomos gliukokortikoidų tabletės padidėjusio organizmo streso atvejams, taip pat 100 mg hidrokortizono buteliukai, švirkštai, adatos ir informacija kaip elgtis (27). Dar vienas labai svarbus prevencijos veiksnys yra paciento treniravimas kaip elgtis dienomis, kai padidėja organizmo patiriamas stresas ir kaip naudotis skubios pagalbos rinkiniu (3,27).

7. Išvados

1. Adisoninė krizė vystosi, kai stresinėse organizmui situacijoje trūksta kortizolio, o nesant lėtinio antinksčių

nepakankamumo, adisoninę krizę gali sukelti infekcinis adrenalitas, antinksčių fibrozė arba hemoragijos.

2. ŪAN klinika tipiška pasireiškia labai greitai, per keletą valandų, pagrindinis klinikinis požymis – skysčiais ir vazopresoriais nekontroliuojamas šokas.
3. Diagnozuojant svarbiausias kortizolio kiekio nustatymas, tačiau nelaukiant atsakymo turi būti skiriamas gydymas.
4. Gydymui nedelsiant skiriami gliukokortikoidai parenteraliai, rehidratacijos korekcijai – izotoninio tirpalo infuzija.

8. Literatūros sąrašas

1. Elshimy G, Alghoula F, Jeong JM. Adrenal Crisis. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
2. Cortet C, Barat P, Zenaty D, Guignat L, Chanson P. Group 5: Acute adrenal insufficiency in adults and pediatric patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Dec;78(6):535-543.
3. Hahner S. Acute adrenal crisis and mortality in adrenal insufficiency: Still a concern in 2018! *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Jun;79(3):164-166.
4. Huecker MR, Dominique E. Adrenal Insufficiency. 2020 Nov 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
5. Reingardiene D. Uminis antinksčiu zieves nepakankamumas [Acute adrenocortical insufficiency]. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(7):769-75.
6. Leliavski A, Dumbell R, Ott V, Oster H. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms*. 2015 Feb;30(1):20-34.
7. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency - recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017 Jun;17(3):258-262.
8. Fountain JH, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. 2020 Jul 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
9. Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun;505:78-91.
10. Ceccato F, Scaroni C. Central adrenal insufficiency: open issues regarding diagnosis and glucocorticoid treatment. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Jul 26;57(8):1125-1135.
11. Arlt W. Society for Endocrinology Clinical Committee. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep;5(5):G1-G3.
12. Rathbun KM, Nguyen M, Singhal M. Addisonian Crisis. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

13. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B, Drechsler C, Milovanovic D, Fassnacht M, Ventz M, Quinkler M, Allolio B. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol.* 2010 Mar;162(3):597-602.
14. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M, Burger-Stritt S, Lang K, Milovanovic D, Beuschlein F, Willenberg HS, Quinkler M, Allolio B. High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):407-16.
15. Smans LC, Van der Valk ES, Hermus AR, Zelissen PM. Incidence of adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Jan;84(1):17-22.
16. Vinnard C, Blumberg EA. Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017 Jan;5(1).
17. Meyer G, Badenhoop K, Linder R. Addison's disease with polyglandular autoimmunity carries a more than 2.5-fold risk for adrenal crises: German Health insurance data 2010-2013. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Sep;85(3):347-53.
18. Aso K, Izawa M, Higuchi A, Kotoh S, Hasegawa Y. Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crises. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2009;18(1):23-7.
19. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Dec;35(4):767-75.
20. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348(8):727-34.
21. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2152-67.
22. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol.* 2015 Mar;172(3):R115-24.
23. Tucci V, Sokari T. The clinical manifestations, diagnosis, and treatment of adrenal emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):465-84.
24. Michels A, Michels N. Addison disease: early detection and treatment principles. *Am Fam Physician.* 2014;89(7):563-8.
25. Fares AB, Santos RA. Conduct protocol in emergency: Acute adrenal insufficiency. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016 Nov;62(8):728-734.
26. Notter A, Jenni S, Christ E. Evaluation of the frequency of adrenal crises and preventive measures in patients with primary and secondary adrenal insufficiency in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2018 Jan 26;148:w14586.
27. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, Husebye ES, Merke DP, Murad MH, Stratakis CA, Torpy DJ. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin*

Endocrinol Metab. 2016 Feb;101(2):364-89.

28. Amrein K, Martucci G, Hahner S. Understanding adrenal crisis. Intensive Care Med. 2018 May;44(5):652-655.