

Otrzymano: 04.03.2021

Zaakceptowano: 26.07.2021

Opublikowano: 30.09.2021

Agnieszka Ciastkowska-Berlikowska¹, Dariusz Zawadzki²

Przełom nadnerczowy jako stan zagrożenia życia

Adrenal crisis as a life-threatening condition

¹ Szpitalny Oddział Ratunkowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ORCID: 0000-0003-3469-6766, Łódź, Polska

² Zakład Medycyny Ratunkowej dla Dzieci, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ORCID: 0000-0003-4560-0440, Łódź, Poland

Adres do korespondencji: Agnieszka Ciastkowska-Berlikowska, Szpitalny Oddział Ratunkowy, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel.: +48 42 639 34 20

Streszczenie

Przełom nadnerczowy jest stanem zagrożenia życia. Wymaga ustalenia szybkiego, trafnego rozpoznania oraz wdrożenia adekwatnego leczenia. Najczęściej rozwija się u chorych leczonych glikokortykosteroidami z powodu przewlekłej niedoczynności kory nadnerczy w stanach zwiększonego na nie zapotrzebowania, takich jak: infekcja, uraz, zabieg chirurgiczny, zawał serca, udar mózgu, wysiłek fizyczny czy silny stres. Choroba przebiega pod postacią wstrząsu, który nie reaguje na działanie katecholamin. Objawy prodromalne obejmują: obniżone łaknienie, nudności, wymioty, bóle brzucha, bóle mięśni i stawów oraz osłabienie. Następnie dochodzi do zaburzeń świadomości, a także obniżenia ciśnienia tętniczego i tachykardii, które są objawami wstrząsu. Wymienione objawy stanowią skutek następujących zaburzeń metabolicznych: hiponatremii, hiperkaliemii, hipoglikemii i łagodnej hiperkalcemii. Ze względu na brak charakterystycznych objawów przełomu nadnerczowego podstawą prawidłowego rozpoznania w warunkach przedszpitalnych jest wnikliwie zebrany wywiad, a następnie szczegółowe badanie przedmiotowe, w którym szczególną uwagę trzeba zwrócić na przebarwienia skóry (tzw. *melasma suprarenale*) nieekspozowanej na światło: dłoni (w szczególności bruzd), łokci, otoczek sutkowych, blizn oraz błony śluzowej policzków, będące jednym z objawów pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (choroba Addisona). Postępowanie polega na podawaniu hydrokortyzonu dożylnie (w celu uzupełnienia niedoboru kortyzolu), modyfikowaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych, a także leczeniu choroby, która spowodowała dekomensację stanu klinicznego pacjenta, przy czym w wielu przypadkach jest to infekcja. Nieleczony przełom nadnerczowy prowadzi do zgonu chorego.

Słowa kluczowe: przełom nadnerczowy, ostra niewydolność kory nadnerczy, glikokortykosteroidy

Abstract

Adrenal crisis is a medical emergency, which requires quick, accurate diagnosis and the implementation of adequate treatment. It usually occurs in patients taking glucocorticoid therapy due to chronic adrenal insufficiency in conditions that demand increased glucocorticoids, such as infection, trauma, surgery, myocardial infarction, stroke, exercise or acute stress. The disease follows a course of shock that does not respond to catecholamines. Prodromal symptoms include decreased appetite, nausea, vomiting, abdominal pain, joint or muscle pain, and fatigue. This is followed by fluctuating consciousness, as well as reduced blood pressure and tachycardia, which are symptoms of shock. These symptoms result from the following metabolic disorders: hyponatremia, hyperkalemia, hypoglycaemia and mild hypercalcemia. Due to the absence of characteristic symptoms in adrenal crisis, the basis for correct diagnosis in a prehospital setting is a carefully collected medical history, followed by a detailed physical examination that should pay particular attention to discoloration of the skin (so-called *melasma suprarenale*) that is not exposed to light: the hands (especially creases), elbows, areolae, scars and buccal mucosa, which is one of the symptoms of primary adrenal insufficiency (Addison's disease). The therapeutic approach consists in the administration of intravenous hydrocortisone (to moderate cortisol deficiency), modifying fluid and electrolyte imbalances and abnormalities of acid-base balance, and treating the disease that has led to decompensation of the patient's clinical condition, which in many cases is an infection. Adrenal crisis left untreated leads to patient death.

Keywords: adrenal crisis, acute adrenal insufficiency, glucocorticoids

WPROWADZENIE – ANATOMIA I FIZJOLOGIA KORY NADNERCZY

Nadnercza są parzystymi gruczołami wydzielania wewnętrznego, zlokalizowanymi obustronnie, powyżej nerek. Zbudowane są z dwóch części – zewnętrznej, zwanej korą, oraz wewnętrznej – rdzenia⁽¹⁾.

Kora nadnerczy odpowiedzialna jest za produkcję trzech grup hormonów: glikokortykosteroidów (GKS), mineralokortykosteroidów (MKS) i androgenów. Do GKS zalicza się kortyzol i kortyzon, do MKS aldosteron oraz deoksykortykosteron, natomiast androgeny wydzielane przez nadnercza to głównie dehydroepiandrosteron (DHEA), androstendion i testosteron, czyli hormony płciowe. Rdzeń nadnerczy odpowiada za produkcję adrenaliny i noradrenaliny⁽²⁾.

Glikokortykosteroidy wywierają znaczący wpływ na czynność większości narządów. W układzie sercowo-naczyniowym regulują ekspresję receptorów adrenergicznych, zwiększając reaktywność skurczową miocytów naczyń krwionośnych, potęgując działanie adrenaliny i noradrenaliny na naczynia krwionośne. Wpływają również pobudzająco na kurczliwość mięśnia sercowego (działanie inotropowe dodatnie). W ośrodkowym układzie nerwowym dzięki stabilizacji błon komórkowych odpowiadają za prawidłową zawartość wody w przedziale komórkowym – wpływają korzystnie na czynności poznawcze i zdolność do koncentracji uwagi. W nerkach zwiększają filtrację kłębuszkową oraz wydalanie potasu, wapnia i fosforanów. W przewodzie pokarmowym nadmiar kortyzolu opóźnia odnowę komórek śluzowych w żołądku, przez co osłabia ich odporność na szkodliwe czynniki, zwłaszcza na nadmiar kwasu solnego. Zmniejsza również produkcję ochronnego śluzu⁽³⁾.

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w lecznictwie. Zsyntetyzowane pochodne kortyzolu, o nieznacznie zmodyfikowanej budowie chemicznej, nasilają działanie glikokortykosteroidowe oraz ograniczają zatrzymywanie sodu i wody w organizmie. Otrzymywane w ten sposób GKS w mniejszym stopniu niż GKS naturalne wywołują obrzęki, ale wykazują nasilone działanie kataboliczne (powodują zaniki mięśni i skóry, rozstępy skórne, osteoporozę, skazę krwotoczną). Tylko GKS, które zawierają grupę 11-OH (hydrokortyzon, metyloprednizolon, prednizolon, deksametazon, cyklezonid, triamcynolon), wywołują efekty biologiczne w organizmie. Zsyntetyzowane pochodne kortyzolu, podawane w dawkach ponadfizjologicznych mają szerokie zastosowanie, przede wszystkim dzięki działaniu przeciwzapalnemu i immunosupresyjnemu⁽³⁾.

DEFINICJA

Przełom nadnerczowy to zespół objawów klinicznych wywołanych znacznym, nagłym niedoborem kortyzolu, stanowiącym bezpośrednie zagrożenie dla życia chorego. W przypadku konieczności suplementacji GKS jest on wynikiem względnego lub bezwzględnego niedoboru tego hormonu, wtórnego do braku równowagi między zwiększonym zapotrzebowaniem na hydrokortyzon a niewystarczającym zwiększeniem jego dawki⁽¹⁾.

Przełom nadnerczowy może wystąpić u:

- osób z nierozpoznaną niedoczynnością kory nadnerczy jako pierwszy objaw choroby;
- chorych z rozpoznaną i leczoną niedoczynnością kory nadnerczy:
 - po odstawieniu leczenia substytucyjnego przez pacjenta,
 - w sytuacjach stresowych, bez modyfikacji dawkowania hydrokortyzonu lub w wyniku niedostatecznego wchłaniania hydrokortyzonu z powodu biegunki lub wymiotów,
 - w razie zwiększonego metabolizmu GKS pod wpływem stosowanych równocześnie leków lub w nadczynności tarczycy;
- pacjentów z dotychczas prawidłową czynnością wydzielniczą nadnerczy:
 - a) na następstwie uszkodzenia zdrowych dotychczas nadnerczy przez: uraz, wylew krwi w przebiegu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego, leczenia przeciwzakrzepowego lub rzucawki ciążyowej,
 - b) w krytycznej fazie chorób o ciężkim przebiegu, z powodu zaburzenia czynności układu podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowego w połączeniu z tkankową opornością na GKS i z wygórowaną reakcją zapalną⁽¹⁾.

Najbardziej narażoną na wystąpienie przełomu nadnerczowego grupę pacjentów stanowią chorzy z przewlekłą niedoczynnością kory nadnerczy – pierwotną lub wtórną. U pacjentów tych przełom nadnerczowy może wystąpić w sytuacji stresowej, przy braku osłony dostateczną dawką hydrokortyzonu. Zdarza się, że jest to u nich pierwszy objaw choroby. Z tego powodu najważniejszym elementem diagnostyki jest badanie podmiotowe – wywiad. Powinien on uwzględniać dane na temat m.in. chorób towarzyszących, chorób występujących w rodzinie, przyjmowanych leków, przebytych operacji, jak również występujących objawów prodromalnych, m.in. osłabienia ze skłonnością do okresowych zasłabnięć (wskutek hipotensji ortostatycznej lub hipoglikemii), łatwej męczliwości oraz osłabienia siły mięśniowej, zmniejszenia tolerancji wysiłku podczas prac fizycznych i w sytuacjach stresowych, ubytku masy ciała, osłabionego łaknienia, nudności, chęci spożywania słonych pokarmów, luźnych stolców czy bólu mięśni i stawów⁽¹⁾. Pierwotna niedoczynność kory nadnerczy (choroba Addisona) w populacji rasy białej występuje z częstością 40–110/mln. Do zachorowania dochodzi w większości przypadków w 3. lub 4. dekadzie życia, znacznie częściej wśród kobiet⁽⁴⁾. Choroba Addisona jest zespołem objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy, przede wszystkim kortyzolu, wskutek uszkodzenia nadnerczy w mechanizmie bezpośrednim. Najczęstszą (70–90% przypadków) jej przyczyną jest autoimmunizacja. Pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy mogą towarzyszyć inne schorzenia autoimmunologiczne, najczęściej tarczycy (zespoły zaburzeń wielogruzołowych). Pozostałe przyczyny choroby Addisona to: gruźlica, inne choroby zakaźne (grzybice, zespół nabytego niedoboru odporności – *acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS), nowotwory (przerzuty oraz nowotwory pierwotne), zaburzenia metaboliczne (skrobiawica, hemochromatoza, adrenoleukodystrofia, adrenomielloneuropatia), zaburzenia wrodzone

[wrodzony przerost nadnerczy, niewrażliwość receptora hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), zespół Allgrove'a, hipoplazja nadnerczy], polekowe zmniejszenie syntezy hormonów kory nadnerczy, stan po obustronnej adrenalektomii, stan po krwotoku do obu nadnerczy, nacieki ziarniniakowe (sarkoidoza)⁽⁵⁾. Objawy przedmiotowe obejmują przebarwienia skóry, szczególnie w okolicach ekspozowanych na światło słoneczne, z brunatnym zabarwieniem łokci, linii zgięć na dłoniach i grzbiecie rąk, otoczek brodawek sutkowych oraz blizn, jak również w części przypadków obecność brązowych plam na błonie śluzowej jamy ustnej (zmiany powstające wskutek nadmiaru ACTH i melanotropiny z powodu ich niedostatecznego hamowania zwrotnego przez kortyzol), niskie ciśnienie tętnicze i hipotensję ortostatyczną⁽⁵⁾.

Wtórna niedoczynność kory nadnerczy występuje z częstością 150–280/mln, przy czym znacznie częściej chorują kobiety⁽⁴⁾. Wtórna niedoczynność kory nadnerczy stanowi zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy wskutek niedoboru ACTH. Najczęstszymi przyczynami są: hamowanie zwrotne ACTH w wyniku przewlekłej kortykoterapii, konsekwencje interwencji chirurgicznych w guzach przysadki i okołosiodłowych oraz autoimmunizacja. Pozostałe przyczyny to: przebyte udar przysadki, martwica poporodowa, a także zmiany naciekowe i pourazowe. Objawy kliniczne nie różnią się od tych występujących w przypadku pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy⁽⁵⁾.

Zgodnie z piśmiennictwem najczęstszym czynnikiem wywołującym ostrą niewydolność kory nadnerczy u osób dorosłych są objawy infekcji przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty). Według literatury stanowią one przyczynę około 33–59% przypadków przełomu nadnerczowego^(6,7). Są to jednak również objawy ostrej niewydolności kory nadnerczy, co może prowadzić do przeszacowania częstości ich występowania w roli czynników wyzwalających⁽⁸⁾. Drugą pod względem częstości (17–24%) przyczyną są ostre infekcje bakteryjne i wirusowe (zakaźne choroby płuc, zakażenia dróg moczowych, posocznica, zespół grypopodobny). W prospektywnym badaniu, które przeprowadzili Hahner i wsp. w grupie obejmującej 423 pacjentów (obserwacja 2-letnia), u 46 chorych z ostrą niewydolnością kory nadnerczy w 30% przypadków czynnikiem wyzwalającym okazał się silny stres zawodowy lub osobisty (częstość zbliżona do częstości przyczyny infekcyjnej). Innymi czynnikami były: operacje, silny ból, uraz, poród, intensywne długotrwałe ćwiczenia fizyczne i ciepło⁽⁹⁾. W niektórych badaniach przyczyną około 11% przełomów było wielokrotne przerywanie leczenia hydrokortyzonem⁽⁷⁾. Innymi powodami ostrej niewydolności kory nadnerczy w przytoczonych badaniach były: wprowadzenie do długotrwałego stosowania u chorego leków moczopędnych, diety niskosodowej lub chemioterapii powodującej dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, brak modyfikacji dawki hydrokortyzonu po wprowadzeniu leczenia, które może wpływać na jego metabolizm (fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, mitotan, żywice, ekstenatydy). W 1–7% zgłoszonych przypadków przyczyna nie została zidentyfikowana⁽⁷⁾.

OBJAWY KLINICZNE

Objawy kliniczne przełomu nadnerczowego są niespecyficzne i w przypadku niektórych objawów tożsame z czynnikiem wyzwalającym^(10–14). Pojawiają się zwykle w ciągu kilku godzin. Mediana czasu pomiędzy wystąpieniem pierwszych objawów a pełnoobjawowym przełomem nadnerczowym wynosi około 24 godzin⁽¹⁵⁾.

Do obrazu klinicznego choroby należą:

- 1. objawy zwiastujące:** utrata łaknienia, nudności, ból mięśni i złe samopoczucie;
- 2. objawy zagrażającego przełomu:** nasilenie uczucia osłabienia, grypopodobny ból mięśni, ból brzucha, nudności, stopniowe obniżanie się ciśnienia tętniczego, możliwy wzrost temperatury ciała wywołany przez cytokiny uwalniane przy niedoborze kortyzolu;
- 3. objawy przełomu:** bardzo znaczne osłabienie, zaburzenia świadomości, wymioty, biegunka, obniżenie ciśnienia tętniczego i tachykardia, wstrząs dystrybucyjny, inaczej zwany naczyniopochodnym⁽¹⁾.

W przełomie nadnerczowym wywołanym przez rozlane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe w przebiegu posocznicy (zwłaszcza meningokokowej) objawom ostrej niewydolności kory nadnerczy towarzyszą wylewy krwi w skórze (zespół Waterhouse'a–Friderichsena). U pacjentów w krytycznej fazie ciężkich chorób zasadniczym objawem jest obniżenie ciśnienia tętniczego niedające się wyrównać pozajelitowym podawaniem płynów i leków wazopresyjnych⁽¹⁾.

ROZPOZNANIE

Ze względu na brak charakterystycznych objawów choroby szansę na ustalenie prawidłowego rozpoznania w warunkach przedszpitalnych stanowi szczegółowo zebrany wywiad. W badaniu przedmiotowym pacjenta uwagę trzeba zwrócić na przebarwienia skóry (tzw. *melasma suprarenale*) nieekspozowanej na światło, czyli dłoni (w szczególności bruzd), łokci, otoczek sutkowych, blizn oraz błony śluzowej policzków, będące jednym z objawów pierwotnej niedoczynności kory nadnerczy (choroba Addisona)⁽¹⁶⁾.

Objawami mogącymi sugerować ostrą niewydolność kory nadnerczy są hipotonia niepoddająca się doraźnemu leczeniu lekami podwyższającymi ciśnienie krwi tętniczej (płynoterapia i leki wazopresyjne), a także hipoglikemia⁽¹⁾.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić: ostrą fazę zawału serca, zatorowość płucną, ostre zapalenie wyrostka robaczkowego, kamicę pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki, krwawienie wewnętrzne bądź zewnętrzne, perforację wrzodu żołądka lub dwunastnicy, posocznice⁽¹⁾.

POSTĘPOWANIE PRZEDSZPITALNE

Celem leczenia przedszpitalnego jest jak najszybsze ustalenie rozpoznania. Ma ono na celu zmniejszenie ryzyka

ostrzych powikłań oraz zgonu chorego. Następnie w postępowaniu należy podjąć następujące działania:

1. Zabezpieczenie podstawowych funkcji życiowych według schematu ABCDE (A – *airway*, drogi oddechowe; B – *breathing*, oddychanie; C – *circulation*, krążenie; D – *disability*, zaburzenia świadomości; E – *exposure*, ekspozycja pacjenta).
2. Podanie 100 mg hydrokortyzonu dożylnie.
3. W przypadku wystąpienia hipotonii (skurczowe ciśnienie tętnicze <90 mm Hg) wdrożenie płynoterapii – uzupełnianie niedoboru płynów 0,9% NaCl + 5% roztwór glukozy (w razie hipoglikemii roztwór 10%).
4. W sytuacji niskich wartości ciśnienia tętniczego zastosowanie leków działających wazopresyjnie [w zespole ratownictwa medycznego typu P (podstawowym) – adrenalina, w zespole S (specjalistycznym) – noradrenalina, adrenalina, dobutamina, dopamina]:
 - a) W razie utrzymywania się hipotensji mimo przetaczania płynów należy podawać w ciągłym wlewie dożylnym katecholaminy obkurczające naczynia. Zwykle rozpoczyna się od podawania noradrenaliny w dawce 1–20 µg/min (maks. 1–2 µg/kg/min). Można rozważyć zastosowanie adrenaliny w dawce 0,05–0,5 µg/kg/min lub dopaminy w dawce 3–30 µg/kg/min.
 - b) U chorych z małym rzutem serca pomimo prawidłowego nawodnienia (lub przewodnionym) korzystne może być podanie dobutaminy w dawce 2–20 µg/kg/min.
5. Próba ustalenia i leczenia choroby, która mogła stanowić potencjalną przyczynę dekompensacji stanu klinicznego pacjenta oraz wystąpienia ostrej niewydolności kory nadnerczy⁽⁵⁾.

LECZENIE WCZESNOSPITALNE

Cele leczenia obejmują uzupełnienie niedoborów kortyzolu, płynów i glukozy, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych oraz równoczesne opanowanie ewentualnego zakażenia i choroby podstawowej wywołującej przełom nadnerczowy. Do podstawowych elementów terapii należy leczenie ostrej niewydolności kory nadnerczy – niezwłocznie po pobraniu próbek krwi do badań podstawowych (glukoza, sód, potas, kreatynina) i hormonalnych (kortyzol, ACTH) oraz ewentualnie w kierunku zakażenia:

1. hydrokortyzon – wstrzyknięcie *i.v.* 100 mg, następnie 100 mg we wlewie *i.v.* co 6 godz., a po normalizacji ciśnienia tętniczego i tętna – 50 mg *i.v.* lub *i.m.* co 6 godz.;
2. 2000–3000 ml 0,9% NaCl + 5% roztwór glukozy (w razie hipoglikemii roztwór 10%), a także płyny krwiozastępcze, np. dekstran, osocze lub roztwór albuminy, w celu wyrównania hipowolemii; początkowo 1 l/godz., łącznie 2–4 l w ciągu 24 godz.;
3. leczenie hiponatremii – 3,5–10,0 g w ciągu 24 godz.;
4. heparyna drobnocząsteczkowa w dawce profilaktycznej. Konieczne jest ciągle monitorowanie stanu chorego – ilość i rodzaj przetaczanych płynów oraz dawkę chlorku sodu należy uzależnić od bilansu płynów, nasilenia zaburzeń elektrolitowych, wydolności układu sercowo-naczyniowego i nerek⁽¹⁾.

ROKOWANIE

Według piśmiennictwa przełom nadnerczowy jest przyczyną zgonu u chorych z niewydolnością kory nadnerczy w 6–15% przypadków^(17–19). W badaniu Hahner i wsp. śmiertelność w przypadku ostrej niewydolności kory nadnerczy wynosiła 0,5/100 pacjentów/rok⁽⁹⁾. Czynniki ryzyka opisanymi w badaniach retrospektywnych były: pierwotna niewydolność kory nadnerczy, płeć żeńska, choroby współistniejące (astma, cukrzyca) oraz moczówka prosta^(7,8,20).

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

1. Choroby kory nadnerczy. In: Gajewski P (ed.): Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019: 1385–1399.
2. Guzek JW: Zaburzenia regulacji hormonalnej. In: Patofizjologia człowieka w zarysie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008: 366–375.
3. Herold G et al.: Endokrynologia. In: Medycyna wewnętrzna. Repetytorium dla studentów medycyny i lekarzy. 5th ed., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008: 989–999.
4. Papierska L: Niedoczynność kory nadnerczy. Endokrynol Pol 2003; 54: 616–622.
5. Gajewski P: Choroby nadnerczy; niedoczynność kory nadnerczy. In: Interna Szczeklika 2020/21. Mały podręcznik. Medycyna Praktyczna, Kraków 2020: 858–865.
6. White K, Arlt W: Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. Eur J Endocrinol 2010; 162: 115–120.
7. Hahner S, Loeffler M, Bleicken B et al.: Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. Eur J Endocrinol 2010; 162: 597–602.
8. Rushworth RL, Torpy DJ: A descriptive study of adrenal crises in adults with adrenal insufficiency: increased risk with age and in those with bacterial infections. BMC Endocr Disord 2014; 14: 79.
9. Hahner S, Spinnler C, Fassnacht M et al.: High incidence of adrenal crisis in educated patients with chronic adrenal insufficiency: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 407–416.
10. Werbel SS, Ober KP: Acute adrenal insufficiency. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 303–328.
11. Bouachour G, Tirot P, Varache N et al.: Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. Intensive Care Med 1994; 20: 138–141.
12. Oelkers W: Adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996; 335: 1206–1212.
13. Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361: 1881–1893.
14. Savage MW, Mah PM, Weetman AP et al.: Endocrine emergencies. Postgrad Med J 2004; 80: 506–515.
15. Aso K, Izawa M, Higuchi A et al.: Stress doses of glucocorticoids cannot prevent progression of all adrenal crises. Clin Pediatr Endocrinol 2009; 18: 23–27.
16. Keim SM (ed.): Medycyna ratunkowa na dyżurze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2007.
17. Berghthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A et al.: Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4849–4853.
18. Erichsen MM, Løvås K, Fougner KJ et al.: Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. Eur J Endocrinol 2009; 160: 233–237.
19. Burman P, Mattsson AF, Johannsson G et al.: Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 1466–1475.
20. Omori K, Nomura K, Shimizu S et al.: Risk factors for adrenal crisis in patients with adrenal insufficiency. Endocr J 2003; 50: 745–752.