Nghiên cứu nồng độ cortisol huyết thanh trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế

Lê Thanh Minh Triết[1], Đoàn Thị Thiện Hảo[1], Trương Hoài Bảo[1], Lê Thị Phượng[1], Trần Quang Sang[1], Nguyễn Văn Thông[1], Nguyễn Thị Khánh Vân[1]*

(1) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Các rối loạn của tuyến thượng thận là những bệnh lý nội tiết thường gặp mà nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm có thể nguy hiểm đến tính mạng của bệnh nhân. Việc sử dụng glucocorticoid (GC) có thể dẫn đến sai lệch trong diễn giải kết quả định lượng cortisol huyết thanh trong chẩn đoán các bệnh lý tuyến thượng thận cũng như đánh giá chức năng trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận. **Mục tiêu:** 1) Đánh giá sự khác biệt nồng độ cortisol huyết thanh ở bệnh nhân trước và sau khi sử dụng các loại glucocorticoid. 2) Đánh giá nồng độ cortisol huyết thanh của các bệnh nhân sử dụng glucocorticoid liều sinh lý. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Tiến hành nghiên cứu cắt ngang trên các bệnh nhân sử dụng GC. Tiến hành định lượng nồng độ cortisol huyết thanh nền trước và sau sử dụng GC. Đối với mục tiêu 2 đánh giá nồng độ cortisol huyết thanh nền ở bệnh nhân suy thượng thận do GC sử dụng GC liều sinh lý khi không sử dụng GC. **Kết quả:** Nồng độ cortisol huyết thanh trước và sau sử dụng hydrocortisone và prednisolone khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), với nồng độ cortisol sau sử dụng thuốc cao hơn. Trái lại, nồng độ cortisol tại 2 thời điểm khi dùng fluticasone khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) nhưng nồng độ cortisol khi dùng thuốc thấp hơn trước lúc sử dụng. Ngay cả sử dụng fluticasone tại chỗ cũng ảnh hưởng đến kết quả định lượng nồng độ cortisol. Ở các bệnh nhân suy thượng thận do thuốc đang sử dụng GC liều sinh lý, tỉ lệ nồng độ cortisol khi ngưng GC < 100 nmol/L chiếm tỉ lệ 61,9% còn 100 - 375 nmol/L chiếm 38,1%. Phân tích bằng đường cong ROC cho thấy rằng dựa vào thời gian sử dụng GC liều sinh lý có thể dự đoán nồng độ cortisol huyết thanh nền khi không sử dụng thuốc và phục hồi của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận với ngưỡng cắt 13 tháng có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt 100% và 92,3%. **Kết luận:** Các loại glucocorticoid ngoại sinh có thể ảnh hưởng đến kết quả định lượng cortisol. Thời gian sử dụng cortisol sinh lý là một yếu tố gợi ý sự phục hồi của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận ở bệnh nhân suy thương thận do glucocorticoid kéo dài và lựa chọn bệnh nhân chỉ định nghiệm pháp kích thích bằng Synacthen.

Từ khóa: *cortisol, glucocorticoid, hydrocortisone, methylprednisolone, fluticasone, dexamethasone, phản ứng chéo.*

The study of serum cortisol in patients prescribed glucocorticoid in Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

Le Thanh Minh Triet[1], Doan Thi Thien Hao[1], Truong Hoai Bao[1], Le Thi Phuong[1], Tran Quang Sang[1], Nguyen Van Thong[1], Nguyen Thi Khanh Van[1]*

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue Univesity

Abstract

Background: The adrenal disorders such as adrenal insufficiency and Cushing syndrome may be life-threatening unless patients are diagnosed and treated timely. Taking exogenous glucocorticoid (GC) interfered with the interpretation of the level of serum cortisol in either diagnosis of adrenal insufficiency or evaluation the function of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Objectives:** 1) Evaluating the difference between the level of basal serum cortisol before and after taking GC. 2) Evaluating the level of basal serum cortisol in patients who were prescribed physiological dose of GC when withdrawn. **Materials and method:** This is a cross-sectional study that enrolled patients prescribed GC. It obtained the levels of basal serum cortisol before and after taking GC. In 2nd objective, the level of basal serum cortisol was measured in patients who were diagnosed with GC-induced adrenal insufficiency and prescribed physiological dose of GC when withdrawn temporarily. **Results:** The values of basal serum cortisol when taking hydrocortisone and

Tác giả liên hệ: Lê Thanh Minh Triết. Email: ltmtriet@huemed-univ.edu.vn
DOI: 10.34071/jmp.2024.3.2

Ngày nhận bài: 23/10/2023; Ngày đồng ý đăng: 15/6/2024; Ngày xuất bản: 25/6/2024

prednisolone were higher than before prescribed (p < 0.05). In contrast, the values of basal serum cortisol when taking fluticasone were lower than before prescribed (p < 0.05). Even inhaled fluticasone could affect the level of basal serum cortisol. In GC-induced adrenal insufficiency patients prescribed physiological dose of GC, the group of patients with the values of cortisol when withdrawn < 100 nmol/L accounted for 61.9% while ones with the values 100 - 375 nmol/L accounted for 38.1%. The analysis of ROC curve shows that the duration of physiological-dose-GC prescription could predict the levels of basal serum cortisol when withdrawn and hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery with optimal cut-off of duration is 13 months (Sensitivity: 100%, specificity: 92.3%). **Conclusion:** Exogenous glucocorticoid could affect the results of basal serum cortisol. The duration of physiologic-dose-GC prescription could predict that hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery in patients with glucocorticoid-induced-adrenal insufficiency could be happened and who could achieve adequate response of Synacthen stimulation test.

Key words: *cortisol, glucocorticoid, hydrocortisone, methylprednisolone, fluticasone, dexamethasone, cross-reactivity.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các rối loạn của tuyến thượng thận như suy thượng thận hay hội chứng Cushing có thể nguy hiểm đến tính mạng nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm. Một trong những xét nghiệm cận lâm sàng giúp chẩn đoán những bệnh lý này đó là định lượng nồng độ cortisol huyết thanh. Một số nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng nồng độ cortisol huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi các cortisol ngoại sinh - glucocorticoid (GC) (sản xuất bằng con đường tổng hợp) như hydrocortisone, prednisolone, methylprednisolone và ít ảnh hưởng bởi dexamethasone [5], [6]. Có nhiều giả thuyết được đưa ra để giải thích về sự ảnh hưởng này có thể do các cortisol ngoại sinh có cấu trúc gần như tương tự cortisol nội sinh dẫn đến phản ứng chéo trong quá trình xét nghiệm [5]. Trên thực hành lâm sàng, có rất nhiều bệnh lý cần sử dụng GC với các loại khác nhau và thời gian sử dụng ngắn ngày-dài ngày khác nhau ví dụ như: trong điều trị như hội chứng thận hư, viêm thận lupus, các bệnh lý tự miễn và liệu pháp thay thế hocmon trong suy thượng thận hay điều trị gout cấp, viêm khớp dạng thấp. Việc sử dụng GC dẫn đến sai lệch về diễn giải kết quả định lượng cortisol huyết thanh trong chẩn đoán suy thượng thận cũng như đánh giá chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận [6]. Tuy nhiên, hiện nay tại bệnh viện trường Đại học Y-Dược Huế vẫn chưa có đề tài nào đánh giá về sự ảnh hưởng của các cortisol ngoại sinh đến kết quả định lượng cortisol nội sinh. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài "*Nghiên cứu nồng độ cortisol huyết thanh trên bệnh nhân sử dụng glucocorticoid tại Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế*" với 2 mục tiêu:

1) Đánh giá sự khác biệt nồng độ cortisol huyết thanh ở bệnh nhân trước và sau khi sử dụng các loại glucocorticoid.

2) Đánh giá nồng độ cortisol huyết thanh ở các bệnh nhân đang sử dụng glucocorticoid liều sinh lý.

2. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh: tiến hành nghiên cứu trên 52 bệnh nhân tại Phòng khám Nội hoặc khoa Nội tổng hợp-Nội tiết-Cơ xương khớp, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế từ 12/2021 đến 4/2023 có sử dụng GC bất kể đường dùng. Đối với mục tiêu 2 chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân được chẩn đoán suy thượng thận do GC và đang sử dụng GC liều sinh lý.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân sử dụng các loại thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa của cortisol hay sử dụng các sản phẩm chứa estradiol.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: cắt ngang.

2.3. Xử lý số liệu: sử dụng phần mềm thống kê SPSS 22.0 với p < 0,05 có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không vì bất kì mục đích nào khác. Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu.

2.5. Các bước tiến hành

Định lượng nồng độ cortisol huyết thanh nền (lúc 7 - 9 giờ sáng) trước sử dụng GC thông qua phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang với hóa chất Roche bằng máy xét nghiệm Cobas 6000. Nếu đang điều trị GC sẽ ngưng thuốc ít nhất 1 - 2 ngày (thời gian dài hơn với dexamethasone) trước khi xét nghiệm nếu tình trạng lâm sàng cho phép. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các GC được sử dụng đường toàn thân bao gồm: hydrocortisone qua đường uống và tĩnh mạch; prednisolone qua đường uống; methylprednisolone, dexamethasone qua đường tĩnh mạch, fluticasone sử dụng đường dùng tại chỗ (hít). Định lượng nồng độ cortisol huyết thanh

lúc 7 - 9 giờ sáng sau khi sử dụng thuốc GC và đánh giá sự khác biệt kết quả tại 2 thời điểm. Các bệnh nhân suy thượng thận do GC đang sử dụng GC liều sinh lý (prednisolone 5 - 7,5 mg hoặc hydrocortisone 15 - 20 mg) tạm ngưng sử dụng thuốc ít nhất 1 ngày và định lượng nồng độ cortisol huyết thanh lúc 7-9 giờ để đánh giá khả năng tiết cortisol nội sinh còn lại của cơ thể.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu

Tuổi	Trung vị (Bách phân vị 25^{th}, 75^{th}) = 56,50 (40,0;72,0)	
Giới	Nam	17 (32,7%)
	Nữ	35 (67,3%)
Bệnh nền	Hội chứng thận hư	13 (25,0%)
	Lupus ban đỏ hệ thống	6 (11,5%)
	Hen	11 (21,2%)
	COPD	11 (21,2%)
	Viêm khớp dạng thấp	1 (1,9%)
	Suy thượng thận do thuốc	26 (50,0%)
Thời gian dùng GC liều sinh lý	Trung vị (Bách phân vị 25^{th}, 75^{th}) = 12 (7; 18)	
Sử dụng GC liều sinh lý	21 (32,7%)	

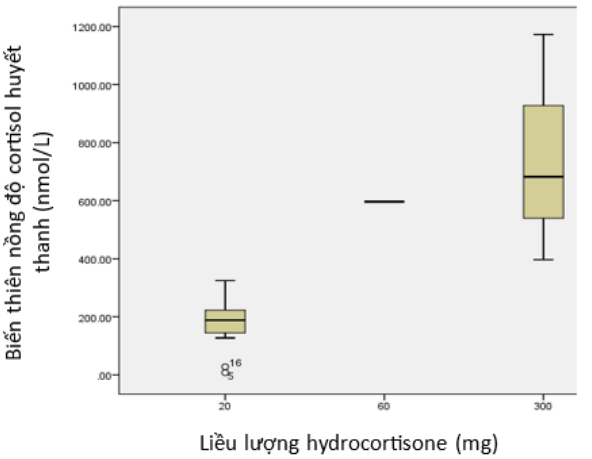
Trong nghiên cứu của chúng, bệnh nhân nữ chiếm đa số (67,3%). Trong đó, có 21 bệnh nhân được chẩn đoán suy thượng thận do GC đang sử dụng GC liều sinh lý.

Nồng độ cortisol huyết thanh trước và sau khi dùng hydrocortisone, prednisolone khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), với nồng độ cortisol sau sử dụng thuốc cao hơn. Trong khi đó, nồng độ cortisol huyết thanh tại 2 thời điểm ở bệnh nhân dùng fluticasone cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) nhưng với nồng độ cortisol khi dùng thuốc thấp hơn trước lúc sử dụng (Bảng 2).

Bảng 2. Nồng độ cortisol huyết thanh trước và sau khi sử dụng các thuốc GC khác nhau

		N = 52	Trước (nmol/L)		Sau (nmol/L)		P
			Trung vị	Bách phân vị (25^{th}, 75^{th})	Trung vị	Bách phân vị (25^{th}, 75^{th})	
Hydrocortisone		17 (32,7%)	91,92	23,83; 121,20	321,00	239,00; 358,10	< 0,05
Pred-nisolone	Tăng	15 (28,8%)	53,09	25,06; 151,6	288,9	212,8; 381,9	< 0,05
	Giảm	5 (9,7%)	237,2	23,58; 376,8	114,1	7,68; 143,6	< 0,05
Methyl- prednisolone		6 (11,5 %)	132,00	84,93; 194,50	282,35	99,1; 505,60	> 0,05
Fluticasone		8 (15,4 %)	209,75	197,40; 365,40	95,19	62,40; 156,75	< 0,05
Dexamethasone		1 (1,9%)	340		12,27		

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 ghi nhận 1 trường hợp sử dụng dexamethasone trong vòng 5 ngày nồng độ cortisol huyết thanh trước sử dụng thuốc là 340 nmol/L, trong thời gian sử dụng thuốc 12,27 nmol/L, 2 ngày sau ngưng thuốc là 176 nmol/L và sau ngưng thuốc 14 ngày là 338 nmol/L.



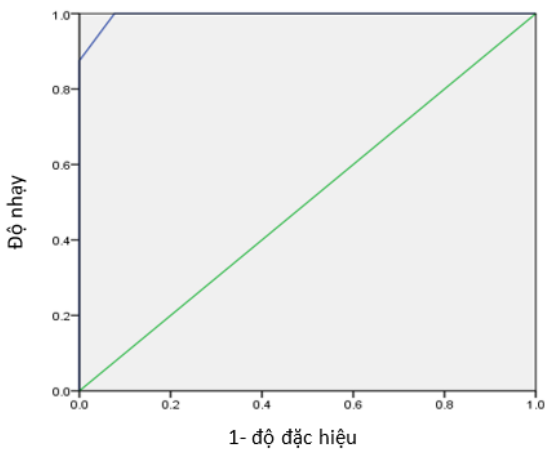
Biểu đồ 1. Biến thiên nồng độ cortisol huyết thanh ở bệnh nhân sử dụng hydrocortisone

Chúng tôi nhận thấy có sự tương quan thuận giữa liều lượng hydrocortisone và biến thiên nồng độ cortisol huyết thanh sau sử dụng thuốc với r = 0,613 (< 0,05).

Bảng 3. Phân nhóm nồng độ cortisol huyết thanh sau ngưng GC

	Nồng độ cortisol huyết thanh sau ngưng GC (nmol/L)		
	< 100	**100 - 375**	**> 375**
N	13	8	0
(%)	(61,9 %)	(38,1 %)	(0,0 %)

Có 38,1% bệnh nhân suy thượng thận do GC có nồng độ cortisol thuộc nhóm 100 - 375 nmol/L.



Biểu đồ 2. Đường cong ROC cho sử dụng thời gian sử dụng GC liều sinh lý dự đoán nồng độ cortisol huyết thanh ≥ 100 nmol/L khi tạm ngưng sử dụng thuốc ở bệnh nhân suy thượng thận do thuốc.

Phân tích đường cong ROC cho thấy diện tích dưới đường cong ROC = 0,995 (> 0,7) có thể dùng thời gian sử dụng cortisol liều sinh lý để dự đoán khả năng nồng độ cortisol nền ≥ 100 nmol/L. Dựa vào đường cong ROC tính được điểm cắt của thời gian sử dụng cortisol liều sinh lý 13 tháng có thể dùng để tiên đoán nồng độ cortisol huyết thanh đạt ≥ 100 nmol/L với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 92,3%.

5. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân dùng hydrocortisone và 15 bệnh nhân khác dùng prednisolone có nồng độ cortisol huyết thanh sau sử dụng thuốc lần lượt là 321,00 (239,00; 358,10) và 288,9 (212,8; 381,9) nmol/L, khác biệt với thời điểm trước dùng GC (91,92(23,83; 121,20) và 53,09 (25,06; 151,6) nmol/L) có ý nghĩa thống kê (p <

0,05), với nồng độ cortisol sau sử dụng thuốc cao hơn. Kết quả này cũng giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả Greg, Khaldoun và Stokes [3], [4], [6]. Điều này có thể giải thích vì các GC tổng hợp như hydrocortisone và prednisolone có cấu tạo hóa học tương tự với chất cortisol nội sinh. Chính vì vậy xảy ra phản ứng chéo (cross-reactivity) giữa chất thử trong xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang với các chất GC ngoại sinh làm tăng kết quả xét nghiệm một cách giả tạo và không phản ánh chính xác nồng độ cortisol nội sinh cũng như chức năng tuyến thượng thận [2]. Tuy nhiên, có 5 bệnh nhân sử dụng prednisolone nồng độ cortisol huyết thanh sau thấp hơn thời điểm trước sử dụng thuốc ($p < 0,05$). Điều này cho thấy không phải tất cả các trường hợp đều xảy ra phản ứng chéo với prednisolone khi định lượng cortisol huyết thanh. Điều này được đề cập trong nghiên cứu của tác giả Greg Ward cho thấy tỉ lệ phản ứng chéo khi dùng hydrocortisone là 100% thì tỉ lệ này với prednisolone chỉ có 8% [3]. Nhóm bệnh nhân sử dụng methylprednisolone có nồng độ cortisol 2 thời điểm trên khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Mặc dù vậy, theo nghiên cứu của tác giả Matthew cho thấy khi dùng methylprednisolone, nồng độ cortisol sau đó cũng thay đổi tương tự hydrocortisone và prednisolone [5]. Do số lượng bệnh nhân nhóm này trong nghiên cứu của chúng tối còn ít nên không có tính đại diện cao.

Trong khi đó, nồng độ cortisol huyết thanh của các bệnh nhân trước sử dụng fluticasone 95,19 (62,40; 156,75) nmol/L thấp hơn sau khi dùng thuốc 209,75 (197,40; 365,40) nmol/L với $p < 0,05$. Kết quả này cũng giống với kết quả nghiên cứu của tác giả Stokes [6]. Điều này cho thấy tuy fluticasone có bộ khung cấu trúc hóa học tương tự các GC khác nhưng lại không có phản ứng chéo với chất thử. Do cũng có bản chất là cortisol nên chất này gây phản hồi ngược âm tính lên trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận dẫn đến ức chế tuyến thượng thận tiết cortisol nội sinh. Bên cạnh đó, bệnh nhân tham gia nghiên cứu sử dụng fluticasone hít (tác dụng tại chỗ) trong điều trị hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính cũng làm thay đổi nồng độ cortisol khi sử dụng thuốc, điều này giống với kết quả được công bố bởi tác giả Stokes [6]. Qua điều này ta có thể thấy rằng ngay cả đường dùng GC tại chỗ cũng ảnh hưởng đến hoạt động chức năng của tuyến thượng thận. Trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận 1 bệnh nhân sử dụng dexamethasone có nồng độ cortisol giảm khi sử dụng GC từ 338 nmol/L xuống còn 12,26 nmol/L và tăng dần trở lại sau 14 ngày bệnh nhân được ngưng thuốc.

Với mục tiêu 2 của nghiên cứu, khi phân tích nồng độ cortisol huyết thanh lúc không dùng thuốc ở bệnh nhân suy thượng thận do GC đang sử dụng cortisol liều sinh lý được chia thành 3 nhóm < 100, 100 - 375 và > 375 nmol/L. Chúng tôi chia thành những nhóm trên dựa vào khả năng đáp ứng với nghiệm pháp kích thích Synacthen (là một nghiệm pháp động giúp đánh giá chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng). Theo nghiên cứu của tác giả Yo có mối quan hệ giữa nồng độ cortisol huyết thanh nền buổi sáng với khả năng đáp ứng với nghiệm pháp động trên. Trong đó, nhóm nồng độ cortisol > 375 nmol/L tiên đoán khả năng trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận hồi phục cao nên không cần thực hiện nghiệm pháp kích thích bằng Synacthen và nhóm < 100 nmol/L khả năng hồi phục của trục này rất thấp, thường không đáp ứng với nghiệm pháp vì vậy không nên thực hiện nghiệm pháp ở nhóm bệnh nhân này. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân nồng độ cortisol 100 - 375 nmol/L cần được đánh giá thêm bằng nghiệm pháp động để đánh giá chức năng tồn dư của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận [7]. Khi phân tích bằng đường cong ROC, chúng tôi nhận thấy rằng dựa vào thời gian sử dụng cortisol liều sinh lý chúng ta có thể dự đoán khả năng đạt nồng độ cortisol huyết thanh ≥ 100 nmol/L, với ngưỡng cắt 13 tháng độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 92,3%. Theo nghiên cứu của tác giả Jong Ha Baek và cộng sự cho thấy để trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận phục hồi cần thời gian 12 - 24 tháng kể từ sau khi ngưng sử dụng GC liều cao hơn liều sinh lý [1]. Ngưỡng cắt 13 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với thời gian cần thiết để phục hồi chức năng của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận trong nghiên cứu đã nêu trên.

6. KẾT LUẬN

Sử dụng các glucocorticoid ngoại sinh ảnh hưởng kết quả định lượng cortisol huyết thanh theo hai hướng: tăng đối với hydrocortisone, prednisolone và giảm với fluticasone. Bên cạnh đường toàn thân, đường dùng thuốc tại chỗ cũng có thể ảnh hưởng lên kết quả xét nghiệm này. Biến thiên của nồng độ cortisol khi bệnh nhân sử dụng hydrocortisone có tương quan thuận với liều lượng của thuốc. Chúng ta có thể dùng thời gian sử dụng cortisol liều sinh lý ở bệnh nhân suy thượng thận do glucocorticoid để dự đoán khả năng nồng độ cortisol huyết thanh nền buổi sáng đạt ≥ 100 nmol/L và trong nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn ngưỡng cắt 13 tháng với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 92,3%.

Từ khóa: cortisol, glucocorticoid, hydrocortisone, methylprednisolone, fluticasone, dexamethasone, phản ứng chéo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baek J. H, Kim. S. K., Jung J. H. et al. Recovery of Adrenal Function in Patients with Glucocorticoids Induced Secondary Adrenal Insufficiency, Endocrinol Metab (Seoul) 2016, 31(1):153-160.

2. Dennis M. W. Clinical Pharmacology of Corticosteroids, Respiratory Care 2018, 63(6):655-670.

3. Greg W., Aaron S., Lyn B. et al. The investigation of interferences in immunoassay, Clinical Biochemistry 2017, 50(18):1306-1311.

4. Khaldoun G., Severine B., Dominique P. et al. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update, Annals of Laboratory Medicine 2022, 42(1):3-23.

5. Matthew D. K., Denny D., Corry S. M. et al. Cross-reactivity of steroid hormone immunoassays: clinical significance and two-dimensional molecular similarity prediction, BMC Clinical Pathology 2014, 33:1-13.

6. Stokes F. J., Bailey L. M., Ganguli A. et al. Assessment of endogenous, oral and inhaled steroid cross-reactivity in Roche cortisol immunoassay, Annals of Clinical Biochemistry 2013, 51(4):503-506.

7. Yo W. S., Toh L. M., Brown S. J. et al. How good is a morning cortisol in predicting an adequate response to intramuscular synacthen stimulation?, Clin Endocrinol (Oxf) 2014, 81(1):19-24.