



Opredelitev povezanosti kakovosti življenja bolnikov z akromegalijo z biokemičnimi in kliničnimi značilnostmi njihove bolezni

Assessing the correlation between health-related quality of life in acromegaly patients and biochemical and clinical characteristics of their condition

Rok Herman,¹ Lara Mastnak,² Katja Goričar,³ Andrej Janež,¹ Mojca Jensterle Sever¹

Izveček

Izhodišča: Razkorak med cilji zdravljenja akromegalije, kot jih opredeljujejo zdravniki in bolniki, je prispeval k razvoju novih orodij za standardizirano oceno urejenosti bolezni. Z raziskavo smo želeli oceniti klinično uporabnost 2 novih orodij za celostno obravnavo akromegalije: točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL. Dodatno smo preverili povezanost med rezultati posameznih podenot, celokupnega rezultata in tradicionalnih ciljev zdravljenja bolezni.

Metode: V presečno raziskavo smo vključili 72 bolnikov, diagnosticiranih in zdravljenih med letoma 2000 in 2020. Rezultat točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze pred začetkom zdravljenja smo določili retrospektivno. Med spremljanjem bolezni smo ponovno opredelili rezultat točkovnika SAGIT in bolnike povabili k izpolnitvi vprašalnika AcroQoL.

Rezultati: Vse podenote točkovnika SAGIT so se statistično značilno znižale od postavitve diagnoze do zadnjega pregleda. Točkovnik SAGIT ob postavitvi diagnoze ni bil zmožen razlikovati med urejenostjo bolezni ob zadnjem pregledu, vendar pa sta bila višji skupni rezultat in podenota »T« ob postavitvi diagnoze povezana z neurejeno boleznijo po zdravljenju prve izbire. Skupni rezultat SAGIT ob zadnjem pregledu in njegovi podenoti »G« in »I« so bili zmožni razlikovati med bolniki z ozdravljeno oz. z zdravili nadzorovano boleznijo in neurejeno boleznijo. Ob sledenju je rezultat vprašalnika AcroQoL znašal 69,3, z najvišjim rezultatom v kategoriji »Doživljanje medosebnih odnosov« in najbolj prizadeto »Telesno kategorijo«. Tako ob postavitvi diagnoze kot ob sledenju sta bili podenoti »S« in »A« točkovnika SAGIT statistično značilno negativno povezani z rezultati AcroQoL. Višji ITM, prisotnost otekanja mehkih tkiv, težav s sklepi, glavobolov, spalne apneje in hipertenzije so bili povezani s slabšo kakovostjo življenja naših bolnikov.

¹ Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

³ Laboratorij za farmakogenetiko, Inštitut za biokemijo in molekularno genetiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Mojca Jensterle Sever, e: mojcajensterle@yahoo.com

Ključne besede: akromegalija; urejenost bolezni; točkovnik SAGIT; vprašalnik AcroQoL; z zdravjem povezana kakovost življenja

Key words: acromegaly; disease control; SAGIT score; AcroQoL Questionnaire; health related quality of life

Prispelo / Received: 16. 9. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 15. 2. 2024

Citirajte kot/Cite as: Opredelitev povezanosti kakovosti življenja bolnikov z akromegalijo z biokemičnimi in kliničnimi značilnostmi njihove bolezni. Herman R, Mastnak L, Goričar K, Janež A, Jensterle Sever M. Zdrav Vestn. 2024;93(7–8):225–35. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3500>



Avtorske pravice (c) 2024 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Zaključek: Potrdili smo dopolnjujočo vlogo točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL ter prepoznali nove možne cilje zdravljenja, obravnava katerih bi lahko izboljšala kakovost življenja bolnikov z akromegalijo.

Abstract

Background: The gap between the treatment goals for acromegaly as defined by clinicians and patients has contributed to developing new tools for a standardized assessment of disease control status. Through our research, we aimed to evaluate the clinical utility of two new comprehensive assessment tools for acromegaly: the SAGIT Instrument and the AcroQoL questionnaire. Additionally, we examined the correlation between the subscores, the overall score, and traditional treatment goals.

Methods: The cross-sectional study included 72 patients diagnosed and treated between 2000 and 2020. The SAGIT score at diagnosis before treatment was determined retrospectively. During follow-up, we determined the SAGIT score again and invited patients to complete the AcroQoL questionnaire.

Results: All SAGIT subscores decreased significantly from diagnosis to the last examination. SAGIT at baseline did not discriminate against the current disease control status. However, higher global score and a subscore »T« at diagnosis were associated with uncontrolled disease after the first-line treatment. The total SAGIT score at the follow-up and its subscores »G« and »I« were able to discriminate between patients with cured/pharmacologically controlled and untreated disease. At follow-up, the AcroQoL score was 69.3, with the highest score in the »Personal relations subscale« and the most affected »Physical scale«. Both at diagnosis and follow-up, there were significant negative correlations between »S« and »A« subscores of the SAGIT score and AcroQoL. Higher BMI, presence of soft tissue swelling, joint symptoms, headaches, sleep apnea, and hypertension were associated with impaired quality of life of our patients.

Conclusion: We confirmed the complementary role of the SAGIT score and the AcroQoL questionnaire and identified new potential treatment targets that could improve the quality of life of acromegaly patients.

1 Uvod

Akromegalija je redka, večsistemska bolezen, ki nastane zaradi čezmerne izločanja ravnega hormona (STH) in s tem čezmerne nastajanja ter izločanja inzulinu podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1) (1,2). Pojavi se lahko v kateri koli starosti, najpogosteje med 40. in 50. letom. Moški in ženske obolevajo enako pogosto (3). Najpogosteje (> 95 %) je vzrok hormonsko aktivni adenom sprednjega režnja hipofize, ki čezmerno izloča STH (ob diagnozi največkrat makroadenom s premerom nad 1 cm) (4).

Klinična slika boleznij je posledica tako neposrednih kot posrednih učinkov čezmerne izločanja STH ter neposrednih učinkov IGF-1, kot tudi lokalnih učinkov rasti adenoma (4). STH in IGF-1 k rasti spodbujata kožo, kožne adneks (lojnice in znojnice), mišice, kosti, hrustanec, vezivo in notranje organe (4,5). Videz bolnikov z akromegalijo je zato značilno spremenjen. Najbolj bolnike zaznamujejo spremembe obrazne strukture in povečanje udov (3). Spekter ostalih simptomov in znakov je širok in vključuje glavobol, izpade vidnega polja in motnje bulbomotorike ter z akromegalijo povezane pridružene bolezni in stanja, kot so povečano znojenje, spremembe glasu, arterijska hipertenzija, morfološke spremembe srca, motnje v presnovi glukoze in sladkorna

bolezen, spalna apneja, polipoza debelega črevesa, osteoartropatija in sindrom karpalnega kanala (1,3-7).

Kljub značilnemu videzu sprememb se le-te razvijajo postopno, zato dolgo časa ostanejo neopazne bolnikom, njihovim svojcem ter zdravnikom, ali pa se pripišejo staranju (4). Prikriti začetek boleznij z blagimi in nespecifičnimi simptomi, prekrivanje le-teh z drugimi bolezenskimi stanji, počasno napredovanje boleznij in pomanjkanje ozaveščenosti med različnimi zdravstvenimi delavci dodatno otežijo zgodnjo obravnavo (8). Diagnoza je navadno postavljena po 5 in več letih (3,4,6). Zato je pri večini bolnikov ob postavitvi diagnoze že prisoten delež nepopravljivih sprememb (3). Čas diagnostične zamude je povezan tudi s psihiatričnimi simptomi, slabšim splošnim počutjem, telesnimi spremembami in okrnjeno samopodobo kasneje v poteku obravnave (9).

Diagnoza temelji na anamnezi, klinični sliki in biokemičnem dokazu povišanih serumskih koncentracij STH in IGF-1 (2). Meritev vrednosti IGF-1 in njena primerjava z referenčnimi vrednostmi za starost in spol je prvo presejalno testiranje ob sumu na bolezen. V primeru, da je koncentracija IGF-1 glede na referenčne vrednosti za starost in spol povišana, pa za potrditev boleznij opravimo oralni glukozi tolerančni test (OGTT) s 75 g

glukoze, pri katerem merimo ustreznost supresije STH (5). Pri vseh bolnikih s potrjenimi biokemičnimi merili sledi morfološka opredelitev z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) hipotalamično-hipofiznega območja (2).

Tradicionalni cilji zdravljenja akromegalije so doseči normalne koncentracije IGF-1 in pri večini terapevtskih pristopov normaliziranje STH, nadzor nad rastjo tumorske mase, ohranitev delovanja hipofize in zmanjšanje povišane umrljivosti (10,11). Pri tem je kirurška transsfenoidalna odstranitev adenoma zdravljenje prve izbire (2,12). Bolnike, za katere je operacija preveč tvegana ali pa z njo ne dosežemo popolne remisije, zdravimo farmakološko. Uporabljamo ligande somatostatinskih receptorjev (*angl.* somatostatin receptor ligand, SRL), med katere umeščamo lanreotid, okterotid in pasireotid, antagonist STH receptorja pegvisomant ter agoniste dopamina, bromokriptin in kabergolin. Kot zdravljenje zadnje izbire se v večini centrov uporablja stereotaktično obsevanje in stereotaktična radiokirurgija (2).

Sodobna terapija naj bi ob pravočasni diagnozi in pravilni uporabi omogočala biokemično ozdravitev ali farmakološki nadzor bolezni pri večini bolnikov (13). Kljub temu pa, ne glede na pristop in izid zdravljenja, bolniki potrebujejo doživljenjsko spremljanje (14). Biokemični nadzor bolezni v različnem obsegu popravi obstoječe simptome in znake, uredi pridružene bolezni in izboljša kakovost življenja bolnikov. Zato pomeni primarni cilj in merilo uspeha zdravljenja (11,15). Vendar pa povezava med biokemičnim nadzorom in izboljšanjem pridruženih bolezni ni popolna, pa tudi dosledno doseganje biokemičnih izidov zdravljenja ne vodi do ustreznega nadzora nad vsemi elementi bolezni pri vseh bolnikih. Popolni biokemični nadzor prav tako ne more pozdraviti nekaterih patoloških sprememb v telesni sestavi, ki nastanejo v času diagnostične zamude (15). Zato se pri obravnavi akromegalije srečujemo s pomembnim razkorakom med izidi zdravljenja, kot jih vidijo zdravniki in bolniki. Medtem ko zdravniki stremijo predvsem k biokemičnemu nadzoru bolezni ter varni odstranitvi tumorja ali pa vsaj k stabiliziranju njegove rasti, pa je glavni cilj bolnikov izboljšanje kakovosti življenja, kar pa pogosto ni povezano z vrednostmi biokemičnih parametrov. Ta razkorak je spodbudil razvoj novih orodij za bolj kakovostno in standardizirano oceno urejenosti bolezni – tako z vidika zdravnika kot z vidika bolnika (14). Tako na primer točkovnik SAGIT omogoča oceno stanja bolezni z uporabo objektivnih, zdravniku dostopnih podatkov (14,16). Za pridobitev celostne ocene stanja bolezni in njenega razvoja pa se priporoča rezultate točkovnika SAGIT združiti še z orodjem ocene bolezni

z vidika bolnika, kot je npr. vprašalnik AcroQoL (*angl.* Acromegaly Quality of Life Questionnaire) (17).

Za raziskavo smo se odločili, da bi z meritvijo kakovosti življenja bolnikov z akromegalijo in analizo vplivov nanjo ovrednotili povezanost med biokemičnimi in kliničnimi značilnostmi akromegalije ter povezanost tradicionalnih ciljev zdravljenja s posameznimi komponentami kakovosti življenja. V ta namen smo uporabili 2 novi orodji za oceno urejenosti bolezni – točkovnik SAGIT in vprašalnik AcroQoL. Obe orodji sta v preteklosti že bili uporabljeni ločeno na različnih kohortah. Zasnova naše raziskave je omogočala primerjavo rezultatov obeh orodij ter s tem analizo razlik med pogledom zdravnika in pogledom bolnika, kar do sedaj še ni bilo raziskano.

2 Metode

2.1 Zasnova raziskave

V presečno raziskavo smo vključili 72 bolnikov, pri katerih je bila diagnoza akromegalija postavljena med letoma 2000 in 2020. Bolniki so bili v različnih kategorijah urejenosti bolezni in stopnjah zdravljenja, nihče od udeležencev ni bil pred zdravljenjem prve izbire. K sodelovanju v raziskavi smo povabili vse bolnike, ki so v tem obdobju bili diagnosticirani, zdravljeni in vodeni na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana. Raziskava je potekala v skladu z načeli Helsinške deklaracije. Pred vključitvijo smo od vseh bolnikov pridobili informirano soglasje za sodelovanje.

Pri vseh vključenih bolnikih smo na podlagi dokumentacije zadnjega kontrolnega pregleda zbrali podatke o trenutno prisotnih simptomih in pridruženih boleznih ter zadnjih izmerjenih koncentracijah IGF-1, STH ob OGTT in o velikosti tumorja ob zadnjem MRI slikanju. Pri tem smo poseben poudarek namenili elementom točkovnika SAGIT. Za zagotavljanje višje kakovosti podatkov smo z vsemi bolniki opravili tudi telefonski pogovor o prisotnih simptomih in pridruženih boleznih (podenoti »S« in »A« točkovnika SAGIT). Pri tem smo vse preiskovance povabili tudi k izpolnjevanju vprašalnika AcroQoL. Vprašalnik so bolniki izpolnili ob kontrolnem pregledu ali pa smo jim ga po pošti poslali na dom. Dodatno smo iz dotedanje medicinske dokumentacije zbrali podatke o klinični sliki teh bolnikov ob postavitvi diagnoze, na podlagi katerih smo nato retrospektivno določili tudi izhodiščno vrednost točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze pred začetkom zdravljenja. Prav tako smo pridobili podatke o kasnejšem poteku zdravljenja.

Ker je raziskava potekala med pandemijo SARS-CoV-2, smo pogovore z bolniki v ambulanti nadomestili s telefonskimi pogovori.

2.2 Osnovne značilnosti bolnikov

Diagnoza akromegalije je bila potrjena na podlagi vrednosti koncentracij IGF-1 nad referenčno vrednostjo za starost in spol (*angl.* upper limit of normal, ULN) in nezadostnega znižanja koncentracije STH pod 0,4 µg/L ob OGTT ali naključno izmerjene koncentracije STH nad 1 µg/L (bolniki z znano sladkorno boleznijo) ter slikovnim prikazom adenoma hipofize z MRI. Koncentracijo STH smo določili z radioimunskim testom (RIA) (hGH-RIACT, Casibio Bioassays, Bedford, Massachusetts, USA). Koncentracija IGF-1 je bila določena z uporabo imunoradiometričnih testov (IGF-1 NEXT IRMA CT, IDA S.A., Liège, Belgium). Podatki za MRI so bili na voljo pri 67 bolnikih. Pri klasifikaciji velikosti adenomov smo največji premer tumorja < 1 cm definirali kot mikroadenom, premer ≥ 1cm pa kot makroadenom.

Pri oceni trenutne urejenosti bolezni smo uporabili zdravnikovo oceno stanja akromegalije, ki je temeljila na tradicionalnih, predvsem biokemičnih merilih, in bolezni klasificirali kot ozdravljeno po operaciji, nadzorovano na farmakološkem zdravljenju ali neurejeno. Kot ozdravljeno po transsfenoidalni operaciji smo definirali akromegalijo, če je bila po operaciji najnižja koncentracija STH ob OGTT pod 0,4 µg/L in so se za starost in spol prilagojene referenčne vrednosti IGF-1 normalizirale. Kot nadzorovane na farmakološkem zdravljenju smo klasificirali bolnike s koncentracijo IGF-1 znotraj referenčne vrednosti za starost in spol.

2.3 Orodja za standardizirano oceno urejenosti akromegalije

Točkovnik SAGIT je sestavljen iz 5 podenot, ki vključujejo: znake in simptome (»S«: 0–4 točke), pridružene bolezni (»A«: 0–6 točk), koncentracijo STH (»G«: 0–4 točke), koncentracijo IGF-1 (»I«: 0–3 točke) ter lastnosti tumorja (»T«: 0–5 točk). Za pridobitev končnega rezultata se rezultati vseh posameznih podenot seštejejo. Končni rezultat ima tako razpon vrednosti med 0 in 22 točk. Pri tem nižji rezultat pomeni boljše nadzorovano ali ozdravljeno bolezen, višji rezultat pa neurejeno bolezen (14). Pri 10 bolnikih ob času diagnoze in pri 16 bolnikih ob sledenju pri zadnjem pregledu nismo imeli dovolj podatkov za kakovostno izpolnitev vprašalnika SAGIT, zato smo te bolnike izključili iz ustreznega dela analize.

Vprašalnik AcroQoL smo v slovenski jezik prevedli

in validirali na začetku raziskave v sodelovanju s pristojnim mednarodnim centrom. Vprašalnik sestavlja 22 vprašanj oziroma trditev, razdeljenih na kategorijo telesnih (8 podenot) in psiholoških vidikov kakovosti življenja (14 podenot). Psihološki del se nadalje deli še na doživljanje videza (7 podenot) in medosebnih odnosov (7 podenot) (18,19). Vsako vprašanje se ocenjuje s 5-točkovnim sistemom bodisi glede na frekvenco pojavljanja težav ali glede na stopnjo strinjanja s trditvijo. Seštevek vseh podenot vprašalnika predstavlja 110 točk. Kot so predlagali avtorji vprašalnika, se skupni rezultat in rezultat posameznih kategorij dodatno standardizira na lestvico med 0 (najslabši rezultat) in 100 (najboljši rezultat) (20). K izpolnitvi vprašalnika smo povabili vse v raziskavo vključene preiskovance, odgovore smo prejeli od 59 bolnikov. Vsi prejeti vprašalniki so bili pravilno izpolnjeni.

2.4 Statistična analiza

Za prikaz porazdelitve zveznih spremenljivk, ki niso bile normalno porazdeljene, smo uporabili mediano z interkvartilnim razmikom, medtem ko smo porazdelitev kategoričnih spremenljivk opisali s frekvencami in deleži v odstotkih. Za oceno povezanosti med zveznimi spremenljivkami smo uporabili neparametrični Spearmanov koeficient korelacije (ρ). Za primerjavo zveznih spremenljivk med skupinami podatkov smo uporabili neparametrična testa, in sicer Mann-Whitneyjev in Kruskal-Wallisov test. Razlike med meritvami za odvisne vzorce smo izračunali z Wilcoxonovim testom za odvisne vzorce. Vse statistične analize smo opravili s pomočjo računalniškega programa IBM SPSS Statistics, verzija 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Kot mejo statistične značilnosti rezultatov smo določili vrednost $p < 0,05$. Zaradi velikega števila izvedenih testov so rezultati analiz veljavni za pričujoči vzorec in jih ne moremo posploševati širše.

Protokol raziskave je odobrila Komisija za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije (številka 0120-249/2021/3, 9. julija 2021).

3 Rezultati

3.1 Klinične značilnosti bolnikov

V raziskavi je skupno sodelovalo 72 bolnikov, od tega 49 žensk (68,1 %) in 23 moških (31,9 %). Klinične značilnosti bolnikov ob diagnozi in zadnjem kontrolnem pregledu, vrsta zdravljenja ob sledenju kot tudi vrsta zdravljenja prve izbire so prikazani v **Tabeli 1**.

Tabela 1: Klinične značilnosti bolnikov ob diagnozi in ob sledenju pri zadnjem kontrolnem pregledu, farmakološko zdravljenje ob sledenju in zdravljenje prvega izbora.

Značilnosti ob zadnjem kontrolnem pregledu N (%) ali mediana (25–75 %)		
Starost (leta)	59,0 (47,3–67,8)	
Farmakološko zdravljenje	31 (43,1)	
Skupina farmakološkega zdravljenja	SRL	14 (45,2)
	DA	3 (9,7)
	Pegvisomant	2 (6,5)
	SRL + pegvisomant	10 (32,3)
	SRL + pegvisomant + DA	2 (6,5)
Značilnosti ob diagnozi Mediana (25–75 %)		
Starost (leta)	48,0 (40,0–57,0)	
ITM (kg/m ²)	27,6 (24,9–32,4)	
Čas, ki je potekel do postavitve diagnoze (leta)	5,5 (2,0–11,3)	
Najnižja vrednost STH ob OGTT (μg/L)	9,12 (2,66–13,25)	
IGF-1 (SD)	8,68 (6,28–10,41)	
Največji izmerjeni premer adenoma (mm)	15 (12–22)	
Velikost adenoma	Mikroadenom N (%)	Makroadenom N (%)
	16 (23,9)	51 (76,1)
Zdravljenje prvega izbora N (%)		
Operacija	55 (76,4)	
Farmakološko zdravljenje	17 (23,6)	
Skupina farmakološkega zdravljenja	SRL	13 (76,5)
	DA	1 (5,9)
	SRL + DA	3 (17,6)

Legenda: SRL – ligandi somatostatinskih receptorjev; DA – agonist dopamina; ITM – indeks telesne mase; STH – rastni hormon; OGTT – oralni glukozni tolerančni test; IGF-1 – inzulinu podoben rastni faktor 1.

Med z akromegalijo povezanimi pridruženimi boleznimi ob diagnozi smo v naši kohorti med drugim ugotovili prisotnost arterijske hipertenzije (54,2 %), hipopituitarizma (34,8 %), depresije (28,6 %) in dislipidemije (81,6 %). Medtem ko je imelo ob postavitvi diagnoze akromegalija le 16,7 % bolnikov potrjeno sladkorno bolezen, pa so na testiranju z OGTT, v sklopu diagnostičnega postopka za akromegalijo, normalno glikemijo ugotovili le pri 41,2 % bolnikov, pri 25,0 % in 33,8 % pa prediabetes in diabetes. Ob postavitvi diagnoze je bila koncentracija IGF-1 statistično značilno različna med bolniki glede na kategorijo prisotnost ali odsotnost hiperglikemije ob OGTT ($p = 0,017$).

Mediani čas od postavitve diagnoze do začetka zdravljenja je znašal 1,5 (1–3) meseca. Večini bolnikov so kot zdravljenje prve izbire transsfenoidalno odstranili adenom. 17 (23,6 %) bolnikov je zdravljenje začelo farmakološko. Pri 12 od teh 17 bolnikov je po uvedeni farmakološki terapiji sledila operacija, pri preostalih 5 pa operacija ni bila izvedena do trenutka izvedbe te raziskave. Čas od pojava prvih simptomov bolezni do postavitve diagnoze ni bil povezan z uspehom zdravljenja prve izbire.

Največji premer adenoma ob postavitvi diagnoze je bil statistično značilno povezan z izmerjeno koncentracijo IGF-1 ($p = 0,370$, $p = 0,003$). Čas, ki je potekel do postavitve diagnoze, pa ni bil značilno povezan z največjim premerom tumorja ob postavitvi diagnoze. Velikost adenoma je bila statistično značilno negativno povezana z uspehom zdravljenja prve izbire ($p = 0,002$) in uspehom operacije kot zdravljenja prve izbire ($p = 0,025$).

Mediani čas spremljanja bolnikov je znašal 8 (5–12) let. Ob sledenju pri zadnjem kontrolnem pregledu smo 17 (23,6 %) bolnikov uvrstili v kategorijo neurejene bolezni, 55 (76,4 %) pa v kategorijo ozdravljene oziroma farmakološko nadzorovane bolezni, ki je imela IGF-1 v normalnih mejah za spol in starost. Ob postavitvi diagnoze je bila mediana koncentracije IGF-1 8,68 SD (6,28–10,41), ob zadnjem merjenju pa 1,35 SD (0,60–2,09). Razlika med merjenjema je bila statistično značilna ($p < 0,001$).

3.2 Ocena uspeha zdravljenja bolezni s točkovnikom SAGIT

Primerjavo med rezultati točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze in ob zadnjem kontrolnem pregledu za celotno skupino prikazuje [Tabela 2](#). Ugotovili smo statistično značilno znižanje vrednosti vseh podenot kot tudi skupnega seštevka podenot točkovnika SAGIT.

Tabela 2: Primerjava med rezultati točkovnika SAGIT ob diagnozi in zadnjem kontrolnem pregledu za celotno kohorto.

	Ob diagnozi Mediana (25–75 %)	Ob zadnjem pregledu Mediana (25–75 %)	<i>p</i>
Podenota »S«	3 (2–3)	1 (1–2)	< 0,001
Podenota »A«	2 (1–3)	1 (1–2)	0,010
Podenota »G«	4 (3–4)	0 (0–0)	< 0,001
Podenota »I«	3 (3–3)	2 (0–2)	< 0,001
Podenota »T«	3 (2–3)	0 (0–1)	< 0,001
Skupni rezultat SAGIT	14 (12–15)	4 (3–6)	< 0,001

Legenda: Podenota »S« – znaki in simptomi; Podenota »A« – pridružene bolezni; Podenota »G« – koncentracija ravnega hormona (STH); Podenota »I« – koncentracija inzulina podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1); Podenota »T« – lastnosti tumorja.

3.3 Ocena kakovosti življenja bolnikov z vprašalnikom AcroQoL

Mediana vrednost za standardiziran skupni rezultat vprašalnika AcroQoL je znašala 69,3 (50,0–84,1). V »Telesni kategoriji« je mediana dosegla vrednost 65,6 (43,8–78,1), v »Psihološki kategoriji« pa 75,0 (53,6–87,5). Nadalje je mediana vrednost v podenoti »Doživljanja videza« dosegla 67,9 (42,3–85,7), v podenoti »Doživljanja medosebnih odnosov« pa 78,6 (60,7–92,9).

3.4 Diskriminacijska zmožnost uporabljenih orodij za ocenjevanje urejenosti bolezni

Tabela 3 prikazuje razliko med rezultati obeh meritev točkovnika SAGIT in meritve vprašalnika AcroQoL glede na urejenost bolezni ob zadnjem pregledu po presoji izbranega specialista endokrinologije. Skupni rezultat točkovnika SAGIT ob zadnjem pregledu ter njegovi podenoti »G« in »I« so imeli zmožnost diskriminacije urejenosti bolezni.

Tabela 3: Primerjava rezultatov točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL glede na klinično uvrstitev urejenosti bolezni.

		Neurejena bolezen Mediana (25–75 %)	Ozdravljena/ nadzorovana bolezen Mediana (25–75 %)	<i>p</i>
SAGIT ob postavitvi diagnoze	Podenota »S«	3 (2–3)	3 (2–3,5)	0,696
	Podenota »A«	2 (1–3)	2 (0,5–2)	0,329
	Podenota »G«	4 (3–4)	3 (2–4)	0,207
	Podenota »I«	3 (3–3)	3 (3–3)	1,000
	Podenota »T«	3 (2–3)	3 (2–3)	0,433
	Skupni rezultat SAGIT	14 (12–15)	14 (10,5–16,5)	0,589
SAGIT ob zadnjem pregledu	Podenota »S«	1 (1–2)	1 (1–2)	0,937
	Podenota »A«	1 (0–1,5)	2 (1–2)	0,114
	Podenota »G«	0 (0–1)	0 (0–0)	0,028
	Podenota »I«	3 (2–3)	0 (0–2)	< 0,001
	Podenota »T«	0 (0–1)	0 (0–1)	0,217
	Skupni rezultat SAGIT	6 (4,5–8)	4 (3–5)	0,007
AcroQoL	»Telesna kategorija«	31 (22,5–32,5)	29 (22–34)	0,985
	»Psihološka kategorija«	49 (45–62)	56 (43,3–64)	0,763
	»Doživljanje videza«	25 (19,5–29)	26 (19–31,3)	0,621
	»Doživljanje medosebnih odnosov«	27 (25,5–32,5)	29,5 (23,8–33)	0,971
	Skupni rezultat AcroQoL	61,4 (54,6–82,9)	69,9 (50–86,7)	0,978

Legenda: Podenota »S« – znaki in simptomi; Podenota »A« – pridružene bolezni; Podenota »G« – koncentracija ravnega hormona (STH); Podenota »I« – koncentracija inzulina podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1); Podenota »T« – lastnosti tumorja; AcroQoL – angl. Acromegaly Quality of Life questionnaire.

3.5 Povezanost med kliničnimi značilnostmi bolnikov in rezultati točkovnika SAGIT ter vprašalnika AcroQoL

Čas od pojava simptomov do diagnoze je bil statistično značilno pozitivno povezan s podenoto »S« ($p = 0,304$; $p = 0,025$), podenoto »A« ($p = 0,315$; $p = 0,021$) in podenoto »G« ($p = 0,383$; $p = 0,007$), kot tudi s skupnim rezultatom točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze ($p = 0,392$; $p = 0,006$). Starost ob postavitvi diagnoze je bila statistično značilno pozitivno povezana s podenoto »A« ($p = 0,505$; $p < 0,001$). Skupni rezultat točkovnika SAGIT in njegova podenota »T« ob postavitvi diagnoze sta bila statistično značilno višja pri bolnikih, ki po zdravljenju prve izbire niso dosegli stanja ozdravljene oziroma farmakološko nadzorovane bolezni ($p = 0,036$ in $p < 0,001$).

Čeprav smo z analizo ugotovili negativno povezavo med vsemi preiskovanimi zveznimi spremenljivkami (indeks telesne mase (ITM), starost, IGF-1 ob zadnjem pregledu, čas do postavitve diagnoze, čas od začetka zdravljenja do ureditve in skupni čas trajanja bolezni) in rezultati vprašalnika AcroQoL, pa smo statistično

značilno povezavo ugotovili le med ITM in podenotami »Telesna kategorija« ($p = 0,040$), »Psihološka kategorija« ($p = 0,046$), »Doživljanje videza« ($p = 0,037$) in skupni rezultat vprašalnika AcroQoL ($p = 0,041$). Tudi povezanost kategoričnih spremenljivk (spol, hipopituitarizem, velikost tumorja, sladkorna bolezen, obsevanje) z rezultati vprašalnika AcroQoL ni bila statistično značilna. V tem primeru je negativna povezanost smiselna, saj, za razliko od ostalih spremenljivk, pri katerih višja vrednost spremenljivke označuje slabši rezultat, višje vrednosti vprašalnika AcroQoL pa označujejo boljši rezultat oziroma v tem primeru boljšo kakovost življenja bolnikov.

3.6 Povezanost rezultatov točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL

Povezanost med rezultati obeh meritev točkovnika SAGIT in rezultati podenot AcroQoL je prikazana v **Tabeli 4**. Glede na statistično značilne negativne povezanosti rezultatov podenot »S« in »A« točkovnika SAGIT z vsemi podenotami vprašalnika AcroQoL smo v nadaljnji analizi primerjali povezanost prisotnosti posameznih

Tabela 4: Povezanost rezultatov podenot točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL.

			Telesna kategorija	Psihološka kategorija	Doživljanje videza	Doživljanje medosebnih odnosov	Skupni rezultat AcroQoL
SAGIT ob postavitvi diagnoze	Podenota »S«	ρ	-0,32[†]	-0,303[†]	-0,323[†]	-0,245	-0,316[†]
	Podenota »A«	ρ	-0,265[†]	-0,153	-0,148	-0,126	-0,206
	Podenota »G«	ρ	-0,123	-0,151	-0,150	-0,095	-0,147
	Podenota »I«	ρ	/*	/*	/*	/*	/*
	Podenota »T«	ρ	0,030	0,042	0,045	0,086	0,038
	Skupni rezultat SAGIT	ρ	-0,284[†]	-0,192	-0,188	-0,147	-0,241
SAGIT ob zadnjem pregledu	Podenota »S«	ρ	-0,511[†]	-0,578[†]	-0,566[†]	-0,517[†]	-0,588[†]
	Podenota »A«	ρ	-0,562[†]	-0,439[†]	-0,404[†]	-0,423[†]	-0,505[†]
	Podenota »G«	ρ	0,244	0,160	0,162	0,128	0,206
	Podenota »I«	ρ	0,016	0,013	-0,025	0,036	0,021
	Podenota »T«	ρ	0,062	0,077	0,055	0,106	0,069
	Skupni rezultat SAGIT	ρ	-0,255	-0,204	-0,219	-0,181	-0,235

Legenda: † Statistično značilen rezultat ($p < 0,05$); * vse osebe so imele enak Score I; Podenota »S« - znaki in simptomi; Podenota »A« - pridružene bolezni; Podenota »G« - koncentracija ravnega hormona (STH); Podenota »I« - koncentracija inzulina podobnega ravnega faktorja 1 (IGF-1); Podenota »T« - lastnosti tumorja.

elementov teh dveh podenot in rezultatov vprašalnika AcroQoL. Od vseh simptomov, znakov in pridruženih bolezni iz točkovnika SAGIT je bilo ob postavitvi diagnoze otekanje mehkih tkiv edini element s statistično značilno povezavo na skupni rezultat AcroQoL ($p = 0,035$). Ob zadnjem pregledu pa so bili statistično značilni elementi: bolečine v sklepih ($p = 0,002$), glavoboli ($p < 0,001$), spalna apneja ($p = 0,006$) in arterijska hipertenzija ($p = 0,002$).

4 Razprava

V raziskavi, ki je vključevala 72 bolnikov, smo pri ocenjevanju urejenosti akromegalije prvič povezali cilje zdravljenja, kot jih opredeljujejo zdravniki, in cilje zdravljenja, kot jih opredeljujejo bolniki. V klinično prakso smo uvedli nov standardiziran model celostne obravnave te populacije bolnikov. Na celotni kohorti smo uporabili točkovnik SAGIT in vprašalnik AcroQoL ter raziskali doslej še neopredeljene povezave med podenotami obeh orodij. Ugotovili smo odsotnost statistično značilne povezanosti med rezultati točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze in urejenostjo bolezni ob sledenju, vendar pa sta višji skupni rezultat točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze in njegova podenota »T« (lastnosti tumorja) bila povezana z neurejeno boleznijo po zdravljenju prve izbire. Skupni rezultat točkovnika SAGIT ob zadnjem pregledu in njegovi podenoti »G« (koncentracija STH) in »I« (koncentracija IGF-1) so bili zmožni razlikovati med ozdravljeno oziroma farmakološko nadzorovano in neurejeno boleznijo. Zmožnosti razlikovanja urejenosti bolezni nismo dokazali za vprašalnik AcroQoL. Na naši skupini bolnikov smo z vprašalnikom AcroQoL ugotovili sorazmerno visoko, z zdravjem povezano kakovost življenja. Najslabši rezultat je imela »Telesna kategorija«. Tako ob diagnozi kot ob zadnjem pregledu so skupni rezultat točkovnika SAGIT in njegovi podenoti »S« (znaki in simptomi) in »A« (pridružene bolezni) bili statistično značilno negativno povezani z vsemi kategorijami vprašalnika AcroQoL.

Večina retrogradno zbranih podatkov o kliničnih značilnostih bolnikov v času postavitve diagnoze in nadaljnjem zdravljenju je primerljiva rezultatom drugih evropskih nacionalnih registrov, kar potrjuje reprezentativnost skupine (21). Mediani čas, ki je potekel do postavitve diagnoze, je v naši raziskavi znašal 5,5 leta. O enakem rezultatu so poročali tudi avtorji v švedski nacionalni kohorti, ki so dodatno opazili še, da je število pridruženih bolezni višje pri bolnikih z daljšim časom, ki je potekel do postavitve diagnoze (22). Ugotovitev je primerljiva z rezultati naše raziskave, v kateri je bil

čas od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze statistično značilno pozitivno povezan s podenotami »S« (znaki in simptomi), »A« (pridružene bolezni) in »G« (koncentracija STH) ter s skupnim rezultatom točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze. Ugotovitev poudarja pomen skrajševanja časa do postavitve diagnoze. Čeprav so ostale raziskave daljši čas od pojava prvih simptomov do postavitve diagnoze že povezale z znižano kakovostjo življenja (9), v naši raziskavi negativna povezanost med časom, ki je potekel do postavitve diagnoze, in rezultatom AcroQoL ni bila statistično značilna.

Pričakovano smo izmerili statistično značilno znižanje koncentracije IGF-1 za celotno skupino bolnikov med prvo meritvijo ob postavitvi diagnoze in zadnjim pregledom, kar se je ujemalo s statistično značilnim znižanjem vseh podenot in skupnega rezultata točkovnika SAGIT. Višji skupni rezultat točkovnika SAGIT ob postavitvi diagnoze in njegova podenota »T« (lastnosti tumorja) sta bila povezana z neurejeno boleznijo po zdravljenju prve izbire. Kljub statistični značilnosti pa so bila med rezultati prisotna številna prekrivanja. Zato je klinična uporabnost rezultata vprašalnika SAGIT ob postavitvi diagnoze, kot napovednika uspešnosti zdravljenja, vprašljiva. Naši podatki nakazujejo tudi že dobro dokumentirane podatke o višji stopnji remisije po kirurškem zdravljenju pri bolnikih z mikroadenomi kot pri bolnikih z makroadenomi (23).

Skupni rezultat točkovnika SAGIT ob zadnjem pregledu in njegovi podenoti »G« (koncentracija STH) in »I« (koncentracija IGF-1) je bil zmožen razlikovati med ozdravljeno oziroma farmakološko nadzorovano in neurejeno boleznijo. Ti rezultati potrjujejo veljavnost orodja za merjenje tako izida zdravljenja kot urejenosti bolezni med spremljanjem, kar je bilo prvič prikazano v multicentrični SAGIT validacijski raziskavi leta 2021, v katero je bilo vključenih 227 bolnikov z akromegalijo (24). Avtorji poročajo, da so tako podenote »S« (znaki in simptomi), »G« (koncentracija STH), »I« (koncentracija IGF-1) in »T« (lastnosti tumorja), kot tudi skupni rezultat točkovnika SAGIT imeli statistično značilne razlike med skupinama bolnikov glede na klinično globalno oceno nadzora bolezni (*angl.* The clinical global evaluation of disease control, CGE-DC) (24). Nekoliko večje število vključenih bolnikov v omenjeni raziskavi bi lahko predstavljalo vzrok za več statistično značilnih rezultatov kot pri naši raziskavi. Nasprotno pa zmožnosti diskriminacije urejenosti bolezni nismo dokazali za vprašalnik AcroQoL in njegove podenote. Čeprav so številne raziskave poročale o izboljšani kakovosti življenja po uspešnem zdravljenju (6,17,25,26),

še vedno obstaja pomemben delež raziskav, ki prav tako kot v našem primeru ni pokazal boljših rezultatov urejenosti boleznih z vidika bolnika pri ozdravljenih oziroma farmakološko nadzorovanih bolnikih v primerjavi z bolniki z neurejeno boleznijo (19,27-29). Izsledki so pomembni, saj poudarjajo nujnost kompleksnejšega pristopa pri obravnavi bolnikov z akromegalijo, ki bo terapevtske cilje določal širše, kot jih opredeljujejo trenutna tradicionalna merila, ki slonijo predvsem na biokemičnih kazalcih.

Z mediano vrednostjo skupnega AcroQoL rezultata 69,3 je imela naša skupina bolnikov nekoliko boljše rezultate, kot poročajo drugi avtorji. Najboljši rezultat je imela kategorija »Doživljanje medosebnih odnosov«, najbolj pa je bila prizadeta »Telesna kategorija«. V preglednem članku, ki je vključeval 51 raziskav, je bil povprečen rezultat AcroQoL v presečnih raziskavah 62,7 (30). Sorazmerno visoki rezultati AcroQoL naše skupine so še bolj presenetljivi, saj je bila naša raziskava izvedena med pandemijo SARS-CoV-2, v času, ko so veljali številni epidemiološki ukrepi, ki so se osredinjali na osebno higieno in socialno distanciranje. V obdobju pandemije in veljavnih ukrepov za preprečevanje širjenja okužb so raziskovalci ugotovili zmanjšano HRQoL pri odraslih bolnikih s kroničnimi in akutnimi boleznimi ter z najbolj prizadeto čustveno domeno vprašalnika SF-36 (31).

Dejstvo, da je ravno kategorija »Doživljanje medosebnih odnosov« dosegla tako visoke rezultate, je postavilo zanimivo hipotezo. Vsi epidemiološki ukrepi, kot so stroga uporaba mask v zaprtih javnih prostorih, omejitve družabnih dogodkov, povečan obseg dela od doma in ostala pravila socialnega distanciranja, bi lahko bili vzrok izboljšanja pri akromegaliji sicer bistveno prizadete kategorije »Doživljanje medosebnih odnosov«. Težave z elementi te kategorije bolniki tudi ob pregledih poudarjajo pogosto, saj vsebuje trditve »Zaradi svojega videza omejujem druženje s prijatelji/icami«, »Skušam se izogibati družbenim stikom«, »Opažam, da me ljudje zaradi moje bolezni zavračajo« in »Ljudje strmijo vame zaradi mojega videza«. Poleg progresivnih morfoloških in sistemskih zapletov pri akromegaliji srečujemo tudi številne psihopatologije, ki prav tako pomembno prispevajo k slabši kakovosti življenja (32). Pri bolnikih lahko pogosto ugotovimo znižano samozavest, motnje telesne podobe, motnje medosebnih odnosov in socialno odtegnitev ter anksioznost (33). Avtorji nizozemske raziskave ugotavljajo pojav motenj samozavesti glede zunanjega videza tudi po dolgotrajni biokemični remisiji. Kot najvidnejši vir te motnje pa omenjajo spremembe obraznih potez (34).

V vsakdanji klinični praksi se pri obravnavi bolnikov največkrat osredinjamo na tradicionalno oceno biokemijske urejenosti boleznih in rezultate MRI (podenote »G« (koncentracija STH), »I« (koncentracija IGF-1) in »T« (lastnosti tumorja) točkovnika SAGIT). Pomembna ugotovitev naše raziskave pa je, da so bili ravno rezultati podenot »S« (znaki in simptomi) in »A« (pridružene bolezni), ki jih manj vključujemo v klinično obravnavo, povezani z rezultati vprašalnika AcroQoL. Celo odnos med skupnima rezultatoma SAGIT in AcroQoL je bil blizu statistične značilnosti.

Znotraj demografskih in kliničnih spremenljivk so bile vrednosti AcroQoL statistično značilno povezane le z ITM. Izmed specifičnih znakov, simptomov in pridruženih boleznih, ki sestavljajo elemente točkovnika SAGIT, so bili z rezultatom vprašalnika AcroQoL v naši raziskavi povezani prisotnost otekanja mehkih tkiv, težave s sklepi, glavoboli, spalne apneje in arterijska hipertenzija. Težave s sklepi in mišično-skeletne bolečine so opisane pri do 90 % vseh bolnikov z akromegalijo, njihova prisotnost pa je pogosto povezana s slabšimi rezultati pri izpolnjevanju vprašalnika AcroQoL (9,35). Podobno večina avtorjev poroča glede prisotnosti glavobolov (9). Povišan ITM in številni elementi točkovnika SAGIT so vsaj do določene mere lahko obvladljivi in bi tako lahko predstavljali nove tarče za doseganje izboljšane celostnega izida zdravljenja, ki bi presegle trenutne tradicionalne cilje zdravljenja.

Glavna prednost raziskave je, da naši rezultati povzemajo dolgoletne klinične izkušnje nacionalnega referenčnega centra za obravnavo akromegalije in te podatke nadgrajujejo z uporabo dveh novih orodij za spremljanje boleznih, ki doslej še nista bili del klinične prakse. Največja omejitev naše raziskave je število bolnikov, saj smo uporabili podatke enega centra, kar ovira statistično moč naših zaključkov. Kljub temu ocenjujemo, da je bilo v času raziskave v drugih endokrinoloških centrih v Sloveniji zdravljenih manj kot 5 % vseh bolnikov z akromegalijo, s čimer je naša skupina lahko reprezentativna za nacionalno kohorto. Ker smo podatke bolnikov v času postavitve diagnoze (klinične značilnosti, pridružene bolezni, SAGIT rezultat) pridobili retrospektivno iz dokumentacije bolnikov, so ti nekoliko bolj heterogeni in manj zanesljivi. Da bi čim bolj zmanjšali vpliv teh dejavnikov, smo podatke iz časa postavitve diagnoze še enkrat dodatno preverili s telefonskimi pogovori. Kljub tem omejitvam menimo, da naši podatki ponujajo dobro izhodišče za nadaljnje raziskave. Potrdili smo uporabnost in komplementarnost obeh orodij, zato jih imamo namen uporabljati kot merilo uspeha preiskovalnih ukrepov pri vseh nadaljnjih intervencijskih raziskavah.

5 Zaključek

Pridobljene izkušnje in rezultati so izboljšali naše razumevanje vrednotenja urejenosti akromegalije. Z raziskavo smo potrdili dopolnjujočo vlogo točkovnika SAGIT in vprašalnika AcroQoL ter prepoznali nove možne cilje zdravljenja, katerih obravnava bi lahko izboljšala kakovost življenja bolnikov z akromegalijo. Rezultati bodo prispevali k umeščanju merjenja kakovosti življenja v vsakdnevno klinično prakso. Uporaba obeh orodij bo skupaj z

razširjenim naborom primarnih ciljev zdravljenja obravnavo približala bolnikovim pričakovanjem in potrebam, ki presegajo tradicionalna merila urejenosti bolezni.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Uredniški komentar

Članek je nastal na podlagi nagrajene študentske Prešernove raziskovalne naloge v letu 2022.

Literatura

- Portocarrero-Ortiz LA, Vergara-Lopez A, Vidrio-Velazquez M, Uribe-Diaz AM, García-Dominguez A, Reza-Albarrán AA, et al.; Mexican Acromegaly Registry Group. The Mexican acromegaly registry: clinical and biochemical characteristics at diagnosis and therapeutic outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):3997-4004. DOI: [10.1210/jc.2016-1937](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1937) PMID: [27428551](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428551/)
- Otto G, Acromegaly ML. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):21. DOI: [10.1038/s41572-019-0076-1](https://doi.org/10.1038/s41572-019-0076-1) PMID: [30899021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899021/)
- Lavrentaki A, Paluzzi A, Wass JA, Karavitaki N. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. *Pituitary.* 2017;20(1):4-9. DOI: [10.1007/s11102-016-0754-x](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0754-x) PMID: [27743174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27743174/)
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017;20(1):22-32. DOI: [10.1007/s11102-016-0772-8](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0772-8) PMID: [27812777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812777/)
- Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009;119(11):3189-202. DOI: [10.1172/JCI39375](https://doi.org/10.1172/JCI39375) PMID: [19884662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19884662/)
- Sardella C, Lombardi M, Rossi G, Cosci C, Brogioni S, Scattina I, et al. Short- and long-term changes of quality of life in patients with acromegaly: results from a prospective study. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(1):20-5. DOI: [10.1007/BF03346555](https://doi.org/10.1007/BF03346555) PMID: [20203538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20203538/)
- Badia X, Trainer P, Biermasz NR, Tiemensma J, Carreño A, Roset M, et al. Mapping AcroQoL scores to EQ-5D to obtain utility values for patients with acromegaly. *J Med Econ.* 2018;21(4):382-9. DOI: [10.1080/13696998.2017.1419960](https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1419960) PMID: [29261359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261359/)
- Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med.* 2021;10(5):1147. DOI: [10.3390/jcm10051147](https://doi.org/10.3390/jcm10051147) PMID: [33803429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33803429/)
- Crespo I, Valassi E, Webb SM. Update on quality of life in patients with acromegaly. *Pituitary.* 2017;20(1):185-8. DOI: [10.1007/s11102-016-0761-y](https://doi.org/10.1007/s11102-016-0761-y) PMID: [27730455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27730455/)
- Giustina A, Mazziotti G, Giubbini R. Molecular imaging in acromegaly: should clinicians look carefully at developments in the field? *Nucl Med Commun.* 2014;35(9):897-9. DOI: [10.1097/MNM.000000000000155](https://doi.org/10.1097/MNM.000000000000155) PMID: [24942477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942477/)
- Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxford).* 2009;71(2):166-70. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2009.03556.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03556.x) PMID: [19226264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19226264/)
- Arshad MF, Ogunleye O, Ross R, Debono M. Surgically treated acromegaly patients have a similar quality of life whether controlled by surgery or requiring additional medical therapy (QualAT Study). *Pituitary.* 2021;24(5):768-77. DOI: [10.1007/s11102-021-01153-4](https://doi.org/10.1007/s11102-021-01153-4) PMID: [33982222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33982222/)
- Christofides EA. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1217-25. DOI: [10.2147/PPA.S102302](https://doi.org/10.2147/PPA.S102302) PMID: [27471378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27471378/)
- Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, et al.; SAGIT Investigator Group. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice—development and results from a pilot study. *Pituitary.* 2016;19(1):39-49. DOI: [10.1007/s11102-015-0681-2](https://doi.org/10.1007/s11102-015-0681-2) PMID: [26377024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26377024/)
- Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, et al. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019;20(3):365-81. DOI: [10.1007/s11154-019-09506-y](https://doi.org/10.1007/s11154-019-09506-y) PMID: [31342434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342434/)
- Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. Staging and managing patients with acromegaly in clinical practice: baseline data from the SAGIT® validation study. *Pituitary.* 2019;22(5):476-87. DOI: [10.1007/s11102-019-00977-5](https://doi.org/10.1007/s11102-019-00977-5) PMID: [31338660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338660/)
- van der Meulen M, Zamanipoor Najafabadi AH, Broersen LH, Schoones JW, Pereira AM, van Furth WR, et al. State of the art of patient-reported outcomes in acromegaly or GH deficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;107(5):1225-238. DOI: [10.1210/clinem/dgab874](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab874) PMID: [34871425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34871425/)
- Webb SM, Badia X, Surinach NL, Astorga R, Benito P, Catalá M, et al.; Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(2):269-77. DOI: [10.1530/eje.1.02214](https://doi.org/10.1530/eje.1.02214) PMID: [16868140](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16868140/)
- Rowles SV, Prieto L, Badia X, Shalet SM, Webb SM, Trainer PJ. Quality of life (QOL) in patients with acromegaly is severely impaired: use of a novel measure of QOL: acromegaly quality of life questionnaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3337-41. DOI: [10.1210/jc.2004-1565](https://doi.org/10.1210/jc.2004-1565) PMID: [15755865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15755865/)
- Trepp R, Everts R, Stettler C, Fischli S, Allemann S, Webb SM, et al. Assessment of quality of life in patients with uncontrolled vs. controlled acromegaly using the Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(1):103-10. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2005.02307.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02307.x) PMID: [15963069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963069/)
- Maione L, Chanson P. National acromegaly registries. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(2). DOI: [10.1016/j.beem.2019.02.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.02.001) PMID: [30894298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30894298/)
- Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-31. DOI: [10.1530/EJE-20-0019](https://doi.org/10.1530/EJE-20-0019) PMID: [32213651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213651/)
- Starnoni D, Daniel RT, Marino L, Pitteloud N, Levivier M, Messerer M. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(11):2109-21. DOI: [10.1007/s00701-016-2903-4](https://doi.org/10.1007/s00701-016-2903-4) PMID: [27586125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27586125/)

24. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, et al. International Multicenter Validation Study of the SAGIT® Instrument in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(12):3555-68. DOI: [10.1210/clinem/dgab536](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab536) PMID: 34313752
25. Paisley AN, Rowles SV, Roberts ME, Webb SM, Badia X, Prieto L, et al. Treatment of acromegaly improves quality of life, measured by AcroQoL. *Clin Endocrinol (Oxford).* 2007;67(3):358-62. DOI: [10.1111/j.1365-2265.2007.02891.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02891.x) PMID: 17555502
26. Mangupli R, Camperos P, Webb SM. Biochemical and quality of life responses to octreotide-LAR in acromegaly. *Pituitary.* 2014;17(6):495-9. DOI: [10.1007/s11102-013-0533-x](https://doi.org/10.1007/s11102-013-0533-x) PMID: 24178448
27. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW, et al. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5369-76. DOI: [10.1210/jc.2004-0669](https://doi.org/10.1210/jc.2004-0669) PMID: 15531483
28. T'Sjoen G, Bex M, Maiter D, Velkeniers B, Abs R. Health-related quality of life in acromegalic subjects: data from AcroBel, the Belgian registry on acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(4):411-7. DOI: [10.1530/EJE-07-0356](https://doi.org/10.1530/EJE-07-0356) PMID: 17893254
29. Hua SC, Yan YH, Chang TC. Associations of remission status and lanreotide treatment with quality of life in patients with treated acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(6):831-7. DOI: [10.1530/eje.1.02292](https://doi.org/10.1530/eje.1.02292) PMID: 17132752
30. Geraedts VJ, Andela CD, Stalla GK, Pereira AM, van Furth WR, Sievers C, et al. Predictors of quality of life in acromegaly: no consensus on biochemical parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8(MAR):40. DOI: [10.3389/fendo.2017.00040](https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00040) PMID: 28316591
31. O'Dwyer MC, Meixner K, Albiac LC, El Khoury C, Capizzano JN, Ramakrishnan M, et al. Health-Related Quality of Life for People With Acute and Chronic Illnesses During the COVID-19 Pandemic. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(3):509-21. DOI: [10.3122/jabfm.2021.03.200593](https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.03.200593) PMID: 34088811
32. Pivonello R, Neggers S, Imran SA. Psychopathology in Acromegaly - Real and Perceived. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2470-4. DOI: [10.1210/clinem/dgad237](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad237) PMID: 37139644
33. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5(1):17-9. DOI: [10.1023/A:1022145116901](https://doi.org/10.1023/A:1022145116901) PMID: 12638721
34. Roerink SH, Wagenmakers MA, Wessels JF, Sterenborg RB, Smit JW, Hermus AR, et al. Persistent self-consciousness about facial appearance, measured with the Derriford appearance scale 59, in patients after long-term biochemical remission of acromegaly. *Pituitary.* 2015;18(3):366-75. DOI: [10.1007/s11102-014-0583-8](https://doi.org/10.1007/s11102-014-0583-8) PMID: 24965695
35. Gu J, Xiang S, He M, Wang M, Gu Y, Li L, et al. Quality of Life in Patients with Acromegaly before and after Transsphenoidal Surgical Resection. *Int J Endocrinol.* 2020;2020. DOI: [10.1155/2020/5363849](https://doi.org/10.1155/2020/5363849) PMID: 32831834