

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY  
TIMIȘOARA**

**FACULTY OF MEDICINE**

**DEPARTMENT VII - INTERNAL MEDICINE II**

**PLOTUNA IULIA-ȘTEFANIA**



# **PHD THESIS**

**The Impact of Comorbidities on Health Status and Quality of Life  
in Patients with Acromegaly**

**ABSTRACT**

**Scientific coordinator:**

**PROF. UNIV. DR. VLAD MIHAELA MARIA**

**Timișoara**

**2025**

## TABLE OF CONTENTS

LIST OF PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS .....	VII
LIST OF ABBREVIATIONS AND SYMBOLS .....	VIII
LIST OF FIGURES.....	X
LIST OF TABLES .....	XI
ACKNOWLEDGEMENT .....	XIII
INTRODUCTION .....	1
GENERAL PART.....	4
1. ACROMEGALY – GENERAL DATA .....	4
1.1 Epidemiology .....	4
1.2 Etiology and Pathogenesis of Acromegaly .....	6
1.3 Clinical Presentation in Acromegaly .....	9
1.4 Diagnostic Criteria: Positive and Differential Diagnosis.....	11
1.4.1 Positive Diagnosis .....	11
1.4.2 Differential Diagnosis.....	13
1.5 Treatment Options and Disease Monitoring .....	14
1.6 Prognosis of Acromegaly.....	18
2. COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH ACROMEGALY .....	19
2.1 Cardiovascular Manifestations .....	19
2.1.1 Arterial Hypertension .....	19
2.1.2 Cardiomyopathy .....	19
2.1.3 Arrhythmias and Valvular Heart Disease.....	20
2.2 Secondary Endocrine Diabetes .....	20
2.3 Musculoskeletal Complications .....	22
2.4 Psychiatric Disorders.....	24
2.5 Sleep Apnea Syndrome.....	26
2.6 Kidney disease .....	28
2.7 Benign and Malignant Tumors.....	30
2.7.1 Benign Tumors .....	30
2.7.2 Malignant Tumors.....	31
3. QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY .....	33
3.1 The Importance of Assessing Quality of Life in Acromegaly .....	33
3.2 The Impact of Comorbidities on Quality of Life.....	34
SPECIAL PART.....	36
4. Aims and Objectives of the Study.....	36
4.1 Working Hypothesis and Objectives.....	36
5. Materials and Methods .....	37
5.1 Studied population .....	37
5.2 Biological Assays.....	38
5.3 Disease Control Assessment .....	41
5.4 Quality of Life Evaluation .....	42
5.5 Statistical Analysis.....	45
6. Experience of a Tertiary Center Regarding Benign and Malignant Tumors in Acromegaly Patients.....	46
6.1 Introduction.....	46
6.2 Study Hypothesis.....	47
6.3 Materials and Methods .....	47
6.4 Results.....	49
6.5 Discussion .....	55
6.6 Conclusions .....	60
7. Evaluation of Renal Function in Patients with Acromegaly Using Classical and Novel Renal Biomarkers .....	62
7.1 Introduction.....	62

7.2 Study Hypothesis.....	64
7.3 Materials and Methods .....	64
7.4 Results.....	66
7.5 Discussion .....	71
7.6 Conclusions .....	77
The Impact of Comorbidities and Gender on Quality of Life in Patients with Acromegaly	
.....	78
8.1 Introduction.....	78
8.2 Study Hypothesis.....	79
8.3 Materials and Methods .....	79
8.4 Results.....	80
8.5 Discussion .....	91
8.6 Conclusions .....	96
FINAL CONCLUSIONS.....	97
REFERENCES.....	100
ANNEX 1 .....	I

## **I. GENERAL PART**

Acromegaly is a rare but severe endocrine disorder, predominantly caused by a growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma. Hypersecretion of GH and the subsequent increase in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) lead to somatic changes such as hypertrophy of the extremities, mandibular prognathism, and macroglossia. Beyond these signs, the disease is associated with systemic comorbidities – cardiovascular, respiratory, metabolic, psychiatric, and osteoarticular – which contribute significantly to morbidity and reduced life expectancy. Prolonged exposure to elevated GH and IGF-1 levels is also implicated in increasing oncological risk. Published studies report a higher incidence of colorectal and thyroid cancers. This risk is supported by the mitogenic and anti-apoptotic effects of GH/IGF-1 and their stimulation of angiogenesis, creating a microenvironment favorable for neoplasia.

The kidneys are important targets for GH and IGF-1, where they may cause changes such as renomegaly and glomerular hyperfiltration, ultimately leading to chronic kidney disease. The direct and indirect hormonal effects, combined with comorbidities such as diabetes and cardiovascular impairment, accelerate renal function deterioration.

The impact of acromegaly extends beyond physical changes, profoundly affecting quality of life. Cardiovascular, metabolic, and osteoarticular comorbidities, chronic pain, sleep disorders, and reduced mobility generate functional limitations and a significant psychological burden. These alterations often persist even after appropriate treatment, underscoring the need for a multidisciplinary approach aimed at achieving overall health improvement in these patients.

This paper explores the complex relationships between acromegaly, comorbidities, and quality of life, with emphasis on identifying potential risk factors.

## **II. SPECIFIC PART**

This paper brings together several studies aimed at assessing comorbidities associated with acromegaly and their impact on patients' health.

### **Objectives:**

1. To analyze the frequency and types of comorbidities in patients diagnosed with acromegaly.
2. To determine the prevalence and characterize benign and malignant tumors in acromegaly patients.
3. To identify risk factors associated with tumor development in the context of acromegaly.
4. To investigate the possible association between acromegaly and renal pathology through measuring specific renal biomarkers.
5. To assess quality of life using the AcroQoL-specific questionnaire in patients with acromegaly.
6. To analyze demographic, social, clinical, and biochemical factors impacting quality of life in these patients.
7. To study the influence of acromegaly complications on quality of life.
8. To compare the obtained results with data reported in the scientific literature.

## **III. STUDY 1: EXPERIENCE OF A TERTIARY CENTER REGARDING BENIGN AND MALIGNANT TUMORS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY**

## 1.1 OBJECTIVES OF THE RESEARCH

The aim of this study was to investigate the prevalence of benign and malignant proliferations in our cohort of acromegaly patients. We also aimed to identify potential risk factors or laboratory parameters that might be associated with tumor development in the context of acromegaly.

## 1.2 MATERIALS AND METHODS

We conducted a case-control study. The study group included patients diagnosed with acromegaly between 2001 and 2022 in the Endocrinology Department of the Timișoara County Emergency Clinical Hospital, Romania. Collected data included personal and family oncological history, clinical examination, laboratory analyses, imaging results, prescribed treatments, and cervical ultrasound to evaluate thyroid pathology. Patients were monitored annually according to national guidelines for acromegaly, with complications and treatment modalities recorded.

Data on benign and malignant tumors were extracted from the hospital database and patients' medical records. Mammography was recommended for female patients with breast nodules or a family history of breast cancer, while male patients were referred for urological consultation. All patients underwent polysomnographic evaluation.

## 1.3 RESULTS

The study group included 34 patients, 9 males (25.7%) and 25 females (74.3%), aged between 20 and 64 years at the time of acromegaly diagnosis. Men were diagnosed at an older age and with a longer duration of undiagnosed disease compared to women. The age at first tumor diagnosis was similar between sexes. Obesity showed no sex differences; however, diabetes mellitus was diagnosed exclusively in women. Observed differences in biological parameters between sexes did not reach statistical significance.

Surgery was the first-line treatment, achieving disease control in 25% of patients. The others required medical therapy, and 17.6% received radiotherapy. A total of 34 benign tumor proliferations were identified, of which 17 (50%) were multinodular goiters. Overall, 33 patients (67.6%) were diagnosed with tumors: 18 (52.9%) with benign proliferations and 5 (14.7%) with at least one malignant tumor. The most frequent benign tumor was multinodular goiter (41.2%). Malignant neoplasms occurred exclusively in women (14.7%), with papillary thyroid carcinoma being the most common (3 cases). Temporal analysis showed that in 11.8% of patients the tumor preceded the acromegaly diagnosis, in 38.2% both diagnoses were established in the same year, and in 17.6% the tumor appeared later. No significant correlation was found between age at diagnosis, IGF-1 and GH levels, disease duration, or sex hormone levels and the risk of malignant tumors. However, neoplasms were more frequently identified in patients with partially controlled or uncontrolled disease. Risk factors for tumor development in this cohort included DM ( $p = 0.037$ ; OR = 1.6), obesity ( $p = 0.019$ ; OR = 7), and female sex ( $p = 0.045$ ; OR = 5).

## 1.4 DISCUSSION

Our findings highlight a higher prevalence of malignancies among women with acromegaly, the most common type being papillary thyroid carcinoma without aggressive histological features. This malignancy is more frequent in women and typically diagnosed between 40 and 60 years of age. These aspects, together with the larger number of female patients in our study, could explain the results obtained. Literature reports an association between acromegaly and thyroid neoplasms, and the role of IGF-1 receptors in thyroid cellular proliferation might justify this observation. The association of diabetes mellitus and obesity as risk factors supports the hypothesis that hyperinsulinemia and insulin resistance, by reducing IGF-BP and increasing circulating IGF-1, contribute to carcinogenesis. The presence of an aggressive colorectal cancer case, along with adenomatous polyps in our cohort, reinforces the necessity for screening colonoscopy at diagnosis, in line with current recommendations. Although no significant differences were found between sexes regarding age at diagnosis, GH/IGF-1 values, or disease duration, the small proportion of male patients might limit statistical power. Benign

tumors (multinodular goiter in women, benign prostatic hypertrophy in men) may affect quality of life and carry a risk of malignant transformation.

## **1.5 CONCLUSIONS**

Our data showed that malignant tumors associated with acromegaly were detected exclusively in women, the most frequent being papillary thyroid carcinoma. Risk factors associated with increased tumor risk included female sex, diabetes mellitus and obesity. Diabetes mellitus was more frequently diagnosed in women, possibly related to lower levels of female sex hormones and age. Among women, the most common benign proliferation was multinodular goiter, while in men it was benign prostatic hypertrophy. Thus, we consider it appropriate to integrate oncological screening adapted to the metabolic and hormonal profile of acromegaly patients to facilitate early diagnosis and improve prognosis.

## **IV. STUDY 2: THE USE OF RENAL BIOMARKERS, NEPHRIN AND KIM-1, FOR THE EARLY DETECTION OF GLOMERULAR AND TUBULAR LESIONS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: A PILOT CASE–CONTROL STUDY**

### **2.1 OBJECTIVES**

This study aimed to investigate the effects of acromegaly on renal function and morphology by using both traditional and novel renal biomarkers to highlight a possible correlation between GH excess and renal pathology.

### **2.2 MATERIALS AND METHODS**

We conducted a case-control study. The study group consisted of patients with acromegaly admitted to the Endocrinology Department between October 2021 and November 2022. The control group included healthy subjects without acromegaly or renal disease, matched for age, sex, and body mass index.

Inclusion criteria for the study group were: age at diagnosis >18 years, GH nadir >0.4 ng/mL during oral glucose tolerance test (OGTT) in non-diabetic patients, and age- and sex-adjusted elevated IGF-1 levels. For diabetic patients, acromegaly diagnosis was confirmed based on the mean of four GH measurements over 24 hours, with an average value >1 ng/mL. Albuminuria was assessed from the second morning urine sample using nephelometry. Microalbuminuria was defined as a urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) between 30–300 mg/g, and normoalbuminuria as UACR <30 mg/g.

Exclusion criteria for the study group included lack of medical documentation confirming the diagnosis and absence of medical monitoring after diagnosis. Disease status was assessed according to the Romanian Acromegaly Protocol. Disease duration was calculated from the onset of the first symptoms or the first acromegaly-related complication, based on medical records or patient history. All patients were evaluated for comorbidities associated with acromegaly. Blood samples (10 mL) were collected to determine serum creatinine, urea, glucose, and glycated hemoglobin, along with urine samples for proteinuria (24h), urinary albumin, urinary creatinine, urine cultures, urinary electrolytes, glycosuria, nephrin, and KIM-1.

Inclusion criteria for the control group were: age 18–70 years and absence of known severe diseases. Exclusion criteria included: chronic conditions such as hypertension, diabetes mellitus, or end-stage diseases (cardiac, neurological, pulmonary, gastrointestinal, hematological, or oncological); acute or psychiatric illnesses affecting decision-making capacity; known renal disease; and pregnancy. For the control group, blood samples (10 mL) were collected for serum creatinine and glucose, and

urine samples for urinary albumin, urinary creatinine, nephrin, and KIM-1. Abdominal ultrasound was performed to exclude renal abnormalities.

Chronic kidney disease (CKD) was defined according to the KDIGO 2024 guidelines for CKD evaluation and management. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the updated CKD-EPI formula. KIM-1 was determined from the second morning urine sample using ELISA, with a minimum detection sensitivity of 4.69 pg/mL and a coefficient of variation (CV) <10%. Nephrin was assessed using a human nephrin ELISA kit, with a detection range of 0.16–10 ng/mL and a sensitivity of 0.1 ng/mL.

## 2.3 RESULTS

The study group included 23 patients with acromegaly (9 men and 14 women), aged 19–72 years, with a mean disease duration of  $10.7 \pm 7.1$  years (range: 0.1–25 years). Seventeen patients (73.9%) were on medical therapy with cabergoline, somatostatin analogs, GH receptor antagonists, or combinations thereof. Three patients were considered cured after surgery, two were recently diagnosed and untreated, and one had recurrent disease. The mean treatment duration was  $7.3 \pm 5$  years (range: 0.5–16 years). The control group comprised 21 healthy subjects (7 men and 14 women), aged 27–63 years.

Within the acromegaly group, only one patient was diagnosed with CKD stage G3bA1 (KDIGO classification), considered a complication of chronic pyelonephritis and type 2 diabetes mellitus. Abdominal ultrasound revealed no renomegaly in any acromegaly patient.

In the acromegaly group, serum creatinine levels were higher and eGFR was lower compared to controls. Urinary albumin and UACR were also higher in patients with acromegaly than in controls. No significant sex differences were observed in renal parameters. Acromegaly patients did not exhibit a higher risk of albuminuria. Furthermore, no significant differences were identified between the study and control groups in urinary KIM-1/creatinine or nephrin/creatinine ratios. A high proportion of acromegaly patients were diagnosed with glucose metabolism disorders (78.25%) and hypertension (65.21%).

No significant correlation was found between clinical or biochemical parameters of acromegaly and nephrin or KIM-1 levels. Regarding disease control, 52.17% of patients had controlled disease, 21.73% had partially controlled disease, and 26.08% had uncontrolled disease at the time of the study. Disease control status did not influence renal biomarkers, urinary electrolyte excretion, or proteinuria.

## 2.4 DISCUSSION

The main findings indicate that acromegaly is associated with higher UACR values and lower eGFR compared to healthy controls. GH receptors are expressed in glomeruli (mesangial cells and podocytes) and in proximal tubules. Podocytes and mesangial cells are essential components of the nephron, and mesangial injury is involved in numerous renal pathologies. GH stimulates collagen production, potentially contributing to renal sclerosis and alterations of the glomerular basement membrane. Moreover, IGF-1-induced glomerular hyperfiltration, via increased nitric oxide production, could represent another mechanism of renal damage. Human podocytes exposed to high GH concentrations have shown increased albumin permeability. Cases described in the literature indicate a temporal relationship between acromegaly severity and focal segmental glomerulosclerosis, with some reports noting partial remission of renal damage after pituitary tumor removal, suggesting that hormonal profile improvement may contribute to renal recovery.

In our study, 73% of patients had controlled disease, which may explain the normoalbuminuria and normal creatinine levels observed, results consistent with other reports. However, the slightly higher levels of these markers compared to controls may reflect subclinical renal impairment caused by

glucose dysregulation. Diabetes mellitus is diagnosed in approximately 30% of acromegaly patients, and insulin resistance is central to the pathogenesis of glucose metabolism disorders. Diabetes mellitus is the leading cause of CKD, and diabetic nephropathy significantly alters the glomerular filtration barrier. UACR is the most commonly used marker for detecting early renal impairment. In our study, UACR was 14.8 mg/g in acromegaly patients versus 7.5 mg/g in controls, both within the normoalbuminuric range (<30 mg/g) according to KDIGO criteria. However, literature suggests that “high-normal” albuminuria levels (10–30 mg/g) are associated with increased renal and cardiovascular risk.

Nephrin, a transmembrane glycoprotein produced by podocytes, is an early marker of glomerular injury. In our study, nephrin levels were not elevated in acromegaly patients, possibly due to good disease control and the small number of patients with DM (5 patients). Similarly, KIM-1, a marker of proximal tubular injury, did not show significant differences between groups. These findings may be explained by the fact that most patients had well-controlled acromegaly, and therapies (somatostatin analogs, ACE inhibitors, and angiotensin receptor blockers) might have positively influenced renal function and proteinuria. Although serum creatinine and UACR were higher and eGFR lower in acromegaly patients, these changes did not indicate clinically significant renal impairment. None of the studied biomarkers (nephrin, KIM-1) showed significant associations with clinical or biochemical parameters of acromegaly.

## **2.5 CONCLUSIONS**

Patients with acromegaly exhibited higher UACR values and lower eGFR compared to healthy controls, although these values remained within normal limits according to current guidelines. No glomerular or proximal tubular injuries were identified at the time of evaluation, as confirmed by normal nephrin and KIM-1 levels. However, considering the complex relationship between acromegaly and renal function, further studies on larger cohorts, particularly in patients with uncontrolled disease, are needed to clarify these aspects.

## **V. STUDY 3: EXPLORING QUALITY OF LIFE IN ACROMEGALY: THE ROLE OF GENDER, PSYCHIATRIC DISORDERS, AND COMORBIDITIES**

### **3.1 OBJECTIVES**

The primary objective of this study was to evaluate quality of life (QoL) in our cohort of patients with acromegaly and to identify possible correlations with clinical parameters, biochemical markers, and associated comorbidities. Another aim was to investigate how socio-demographic factors and gender might influence the well-being of patients with acromegaly.

We hypothesized that comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and sleep apnea negatively impact QoL, resulting in lower AcroQoL scores. Additionally, we anticipated that gender differences would influence QoL, with female patients reporting lower scores compared to males.

### **3.2 MATERIALS AND METHODS**

The study population included 40 patients aged over 18 years, diagnosed with acromegaly at the Endocrinology Department of Timișoara County Emergency Clinical Hospital, Romania, between January 1, 2017, and April 30, 2024.

The diagnosis of acromegaly was established according to the Romanian Acromegaly Protocol, based on IGF-1 levels, GH nadir during oral glucose tolerance testing (OGTT), or the mean of four GH measurements over 24 hours in diabetic patients. Pituitary function was assessed by measuring serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, progesterone, testosterone, basal cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid-stimulating hormone (TSH),



and prolactin, using chemiluminescence assays. GH and IGF-1 concentrations were also determined by chemiluminescence.

Disease control was defined as follows: controlled disease was indicated by the resolution of symptoms, random GH <1 ng/mL, GH nadir <0.4 ng/mL during OGTT, and IGF-1 within 1–1.3 times the upper limit of normal (ULN) for age and sex. Uncontrolled disease was defined by the persistence of acromegaly-specific symptoms, random GH >1 ng/mL, IGF-1 >1.3 × ULN, or tumor progression. Reference ranges for GH and IGF-1 were provided by the local laboratory. Clinical and biochemical data, MRI findings, and the presence or absence of acromegaly-specific comorbidities were collected from medical records. Patients also completed a separate socio-demographic questionnaire.

Inclusion criteria were: patients aged >18 years, diagnosed with acromegaly, and who provided informed consent. Exclusion criteria were: patients with acute illnesses, end-stage diseases unrelated to acromegaly, known psychiatric disorders, ongoing psychiatric medication, or lack of written consent. Patients completed the Romanian-language version of the AcroQoL questionnaire after receiving a detailed explanation of its content and administration. The principal investigator was available for additional clarification.

The AcroQoL questionnaire is a disease-specific tool designed to evaluate QoL in acromegaly patients. It comprises 22 items covering two domains: “physical” and “psychological.” The psychological domain includes two subdomains: “appearance” and “personal relationships.” Each item is rated on a five-point Likert scale, with “always”/“strongly agree” scored as 1 and “never”/“strongly disagree” scored as 5. Scores were standardized on a 0–100 scale, with higher values indicating better QoL.

### 3.3 RESULTS

The study group included 40 patients: 14 men (35%) and 26 women (65%). The mean age at diagnosis was  $43.8 \pm 11.6$  years, and the mean disease duration was  $85.9 \pm 97.7$  months. Socio-demographic data revealed that most patients resided in urban areas and had completed secondary education.

Surgery was the first-line therapy in most cases (67.5%). Subsequently, medical treatment was administered to 55.5% of patients, including somatostatin analogs, GH receptor antagonists, cabergoline, or combinations thereof. Thirteen patients (32.5%) were newly diagnosed and had not yet started treatment. At study inclusion, 67.5% of patients had uncontrolled disease.

Hypertension had a significant negative impact on QoL across all domains, while type 2 diabetes mellitus influenced only the psychological scale. Psychiatric disorders (anxiety and depression) and joint complications were predominantly diagnosed in women and significantly impacted all aspects of QoL. Lower scores were also observed in patients with tumors and sleep apnea, although these differences were not statistically significant. Hypopituitarism did not significantly influence QoL, except for central hypothyroidism, which was associated with lower scores in the “appearance” subdomain ( $p < 0.05$ ).

Two statistical models were used to evaluate gender as a predictor of QoL. Model 1 (M1) included only gender, while Model 2 (M2) incorporated both gender and comorbidities. In M1, gender was a significant predictor ( $p = 0.003$ ). However, in M2, the coefficient for gender lost statistical significance ( $p = 0.200$ ). Introducing comorbidities into the model added several predictors, though most were not individually significant. This suggests that the effect of gender on QoL diminishes when comorbidities are considered. Adding comorbidities significantly improved  $R^2$ , indicating that they collectively explained a larger proportion of variance in QoL.

### 3.4 DISCUSSION

This study assessed QoL in patients with acromegaly and analyzed factors associated with its deterioration. The mean total score in our cohort was 38.6, lower than the mean scores reported in other studies on Romanian acromegaly patients (77 and 60.3). The lowest average score was recorded in the physical domain, in contrast to the literature where the lowest scores were typically found in the “appearance” subdomain. The highest score was in the “personal relationships” subscale, consistent with previous reports. These discrepancies may be explained by population heterogeneity, as factors such as age, gender, socioeconomic status, and number of comorbidities significantly influence outcomes.

Complications such as hypertension (62.5%), arthropathy (37.5%), and sleep apnea (67.5%) were frequent in our cohort, with 90% of patients presenting at least three distinct comorbidities. These conditions can reduce energy levels, physical activity, and, consequently, QoL. Our linear regression model (M2) indicated that comorbidities have a significant impact on QoL. The number of comorbidities was associated with worse disease prognosis and lower scores in the physical subdomain. Socioeconomic status and BMI did not have a significant impact on QoL, although some studies have reported a negative association between QoL and high BMI, low education, or rural residence. In contrast, employment status had a significant effect: employed patients had higher scores across all questionnaire domains.

Regarding gender differences, women were predominant in our cohort (65%) and were older at diagnosis (46.4 years vs. 36.7 years) and at study inclusion (53.6 years vs. 42.7 years). Biochemical parameters, adenoma size, and disease control did not differ significantly between sexes. However, women had a higher prevalence of comorbidities and significantly lower QoL scores across all domains. The lowest score among women was observed in the physical domain, while in men, the lowest score was in the “appearance” subdomain. These differences may be explained by the fact that women, being older, experienced more frequent physical disabilities, while younger men perceived morphological changes more acutely.

Psychiatric disorders (anxiety and depression) were diagnosed in 22.5% of patients and strongly correlated with reduced QoL in all domains except “appearance.” Women were more frequently affected by psychiatric disorders. Previous studies have shown that psychological changes are better predictors of QoL than biochemical disease control.

Age at study inclusion was associated with lower scores in all questionnaire domains, and age at diagnosis negatively impacted the total score and the “personal relationships” subscale, likely due to morphological changes and their effects on family and social dynamics.

Disease control was not significantly correlated with QoL, although patients treated surgically or medically reported improvements in QoL perception, particularly during the first post-treatment year. However, scores rarely reached normal levels, with men reporting better outcomes than women after treatment.

Hypopituitarism did not significantly influence QoL, except for central hypothyroidism, which was associated with lower scores in the “appearance” subscale. These findings align with literature that generally reports no strong correlation between hypopituitarism and QoL.

The application of AcroQoL results in clinical practice may enhance patient care by providing a holistic approach to acromegaly management. Periodic QoL assessments can help clinicians identify problem areas (emotional state, physical limitations) and recommend appropriate interventions, such as psychological counseling, physical therapy, or support groups.

### **3.5 CONCLUSIONS**

Acromegaly is associated with significant impairments in QoL. Even when biochemical disease control is achieved, QoL rarely returns to normal.

The most affected scale was the physical domain, while the best score was observed in the “personal relationships” subscale. Predictors of lower QoL included female gender, unemployment, and older age at diagnosis. Comorbidities (hypertension, arthropathy, and psychiatric disorders) were strongly associated with lower scores across all AcroQoL domains. Early diagnosis of acromegaly and prevention of complications remain primary goals to improve QoL. Integrating QoL assessment into daily clinical practice may optimize the management of these patients.

## **VI. FINAL CONCLUSIONS**

### **Experience of a tertiary center regarding benign and malignant tumors in acromegaly patients**

This study evaluated tumor prevalence in acromegaly patients and identified potential risk factors for their development. Malignant tumors were diagnosed exclusively in female patients, with papillary thyroid carcinoma being the most frequent and exhibiting non-aggressive histology. Risk factors for neoplasia included female gender, diabetes mellitus, and obesity. Among women, the most common benign proliferation was multinodular goiter (60% prevalence), while in men, it was benign prostatic hypertrophy. Larger cohorts and prospective studies are needed to validate these findings. Thyroid screening should be performed in accordance with national guidelines.

### **The use of renal biomarkers (nephritin and KIM-1) for early detection of glomerular and tubular lesions: a pilot case–control study**

This study assessed the impact of GH on renal function in acromegaly patients using classical and modern renal markers. Patients showed slightly elevated UACR and reduced eGFR values, but within normal ranges per current guidelines. No evidence of glomerular or proximal tubular dysfunction was found, as confirmed by normal nephritin and KIM-1 levels. Results may have been influenced by adequate control of hypertension and diabetes mellitus, as well as renoprotective treatments. Further studies in larger cohorts, especially including patients with uncontrolled acromegaly and diabetes, are necessary to clarify long-term renal effects.

### **Exploring quality of life in acromegaly: the role of gender, psychiatric disorders, and comorbidities**

This study evaluated QoL in acromegaly patients and identified factors influencing it. Even in patients with controlled disease, QoL remains impaired, particularly in physical functioning, while interpersonal relationships are relatively preserved. Female gender, multiple comorbidities, unemployment, and older age at diagnosis were associated with lower scores. Hypertension, joint disorders, and psychiatric conditions were major contributors to QoL impairment. Implementing QoL assessments in routine practice, alongside multidisciplinary interventions (psychotherapy, physiotherapy, support groups), may significantly enhance patient well-being.

## **VII. FUTURE RESEARCH DIRECTIONS**

### **1. Studies on extended and multicenter cohorts**

Conduct prospective, large-scale, multicenter studies to validate the association between acromegaly and neoplastic risk, focusing on gender differences and metabolic factors.

### **2. Investigation of molecular and immunological mechanisms**

Analyze molecular and immunological pathways through which GH and IGF-1 excess contribute to tumorigenesis and renal injury, to identify potential therapeutic targets.

### **3. Longitudinal evaluation of renal function**

Monitor renal function longitudinally in acromegaly patients, including modern biomarkers, to establish the renoprotective role of current treatments and to prevent renal impairment. Assess the contribution of diabetes mellitus and hypertension to CKD progression by enrolling more patients with coexisting diabetes and acromegaly.

#### **4. Development of QoL prediction algorithms**

Create predictive tools for identifying patients at high risk of QoL deterioration, to enable tailored multidisciplinary interventions.

### **VI. SCIENTIFIC PUBLICATIONS**

1. Plotuna, I. S., Balas, M., Golu, I., Amzar, D., Vlad, A., Moleriu, L. C., & Vlad, M. (2023). The Experience of a Single Tertiary Center Regarding Benign and Malignant Tumors in Acromegalic Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(6), 1148. <https://doi.org/10.3390/medicina59061148>
2. Plotuna, I. Ș., Balaș, M., Golu, I., Amzăr, D., Cornianu, M., Vărcus, F., Vlad, A., & Vlad, M. (2023). A rare form of hyperthyroidism leading to the diagnosis of acromegaly: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 26(4), 477. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12176>
3. Plotuna, I.S.; Balas, M.; Golu, I.; Amzar, D.; Popescu, R.; Petrica, L.; Vlad, A.; Luches, D.; Vlad, D.C.; Vlad, M. The Use of Kidney Biomarkers, Nephryn and KIM-1, for the Detection of Early Glomerular and Tubular Damage in Patients with Acromegaly: A Case–Control Pilot Study. *Diseases* 2024, 12, 211. <https://doi.org/10.3390/diseases12090211>
4. Plotuna, I.S.; Balas, M.; Golu, I.; Amzar, D.; Vlad, A.; Vlad, M. Exploring Quality of Life in Acromegaly: The Role of Gender, Psychiatric Disorders, and Comorbidities. *Psychiatry Int.* 2025, 6, 74. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint6030074>



**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**

**Departamentul VII- MEDICINĂ INTERNĂ II**

**PLOTUNA IULIA-ȘTEFANIA**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA STĂRII DE SĂNĂTATE  
ȘI CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU ACROMEGALIE**

## **R E Z U M A T**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. VLAD MIHAELA MARIA**

**Timișoara**

**2025**

## CUPRINS

Lista lucrărilor științifice publicate.....	VII
Lista cu abrevieri și simboluri.....	VIII
Lista figurilor.....	X
Lista tabelelor.....	XI
Mulțumiri.....	XIII
INTRODUCERE.....	1
PARTEA GENERALĂ.....	4
Capitolul 1. ACROMEGALIA- DATE GENERALE.....	4
1.1 Epidemiologie.....	4
1.2 Etiologia și patogenia acromegaliei.....	6
1.3 Tablou clinic în acromegalie.....	9
1.4 Criterii de diagnostic pozitiv și diferențial.....	11
1.4.1 Diagnostic pozitiv.....	11
1.4.2 Diagnostic diferențial.....	13
1.5 Opțiuni de tratament și monitorizarea bolii.....	14
1.6 Prognosticul acromegaliei.....	18
Capitolul 2. COMORBIDITĂȚI ASOCIATE ACROMEGALIEI.....	19
2.1 Manifestări cardio-vasculare.....	19
2.1.1 Hipertensiunea arterială.....	19
2.1.2 Cardiomiopatia.....	19
2.1.3 Aritmiile și patologia valvulară.....	20
2.2 Tulburările metabolismului glucidic.....	20
2.3 Complicații musculo-scheletale.....	22
2.4 Tulburări psihiatrice.....	24
2.5 Sindromul de apnee în somn.....	26
2.6 Patologia renală.....	28
2.7 Tumori benigne și maligne.....	30
2.7.1 Tumori benigne.....	30
2.7.2 Tumori maligne.....	31
Capitolul 3. EVALUAREA CALITĂȚĂȚII VIEȚII LA PACIENȚII CU ACROMEGALIE.....	33
3.1 Importanța evaluării calității vieții la pacienții cu acromegalie ..	33
3.2 Impactul comorbidităților asupra calității vieții ..	34
PARTE SPECIALĂ.....	36
Capitolul 4. Scopul și obiectivele studiului.....	36
4.1 Ipoteza de lucru și obiective.....	36
Capitolul 5. Materiale și metode-aspecte generale.....	37
5.1 Populația studiată.....	37
5.2 Dozări biologice.....	38
5.3 Controlul bolii.....	41
5.4 Evaluarea calității vieții ..	42
5.5 Analiza statistică.....	45
Capitolul 6. Experiența unui centru terțiar în ceea ce privește tumorile benigne și maligne la pacienții cu acromegalie.....	46
6.1 Introducere.....	46
6.2 Ipoteza studiului.....	47
6.3 Materiale și metode.....	47
6.4 Rezultate ..	49
6.5 Discuții.....	55
6.6 Concluzii.....	60
Capitolul 7. Evaluarea funcției renale la pacienții cu acromegalie prin dozarea biomarkerilor renali clasici și moderni.....	62

7.1 Introducere .....	62
7.2 Ipoteza studiului.....	64
7.3 Materiale și metode .....	64
7.4 Rezultate .....	66
7.5 Discuții .....	71
7.6 Concluzii .....	77
Capitolul 8. Impactul comorbidităților și sexului asupra calității vieții pacienților cu acromegalie	78
8.1 Introducere .....	78
8.2 Ipoteza studiului.....	79
8.3 Materiale și metode .....	79
8.4 Rezultate .....	80
8.5 Discuții .....	91
8.6 Concluzii .....	96
CONCLUZII .....	97
BIBLIOGRAFIE.....	100
ANEXA I .....	I



## I. PARTEA GENERALĂ

Acromegalia este o afecțiune endocrină rară, dar severă, cauzată predominant de un adenom hipofizar secretant de hormon de creștere (GH). Hipersecreția de GH și creșterea secundară a IGF-1 determină modificări somatice, cum ar fi hipertrofia extremităților, prognatismul mandibulei sau macroglosia. Dincolo de aceste semne, boala se asociază cu comorbidități sistemice – cardiovasculare, respiratorii, metabolice, psihiatrice și osteoarticulare – care contribuie semnificativ la morbiditate și reducerea speranței de viață. Expunerea prelungită la GH și IGF-1 este implicată și în creșterea riscului oncologic. Unele studii publicate arată o incidență crescută a cancerelor colorectal și tiroidian. Acest risc este susținut de efectele mitogene și antiapoptotice ale GH/IGF-1 și de stimularea angiogenezei, creând un mediu favorabil neoplaziilor.

Rinichii sunt ținte importante pentru GH și IGF-1, unde pot determina modificări precum renomegalie, apariția hiperfiltrării glomerulare pentru ca într-un final să ducă la apariția bolii cronice de rinichi. Efectele hormonale directe și indirecte, combinate cu comorbidități precum diabetul și afectarea cardiovasculară, accelerează degradarea funcției renale.

Impactul acromegaliei depășește însă transformările fizice, afectând profund calitatea vieții. Comorbiditățile cardiovasculare, metabolice și osteoarticulare, durerile cronice, tulburările de somn și mobilitatea redusă generează limitări funcționale și povară psihologică semnificativă. Aceste modificări persistă și după tratamentul adecvat al bolii, subliniind nevoia unei abordări multidisciplinare, care să aibă ca rezultat îmbunătățirea globală a sănătății acestor pacienți.

Această lucrare explorează relațiile complexe dintre acromegalie, comorbidități și calitatea vieții, punând accent pe identificarea posibilor factori de risc implicați.

## PARTEA SPECIALĂ

Prezenta lucrare reunește mai multe studii, care urmăresc evaluarea comorbidităților asociate acromegaliei și impactul acestora asupra stării de sănătate a pacienților.

### Obiective:

1. Analiza frecvenței și tipului de comorbidități întâlnite la pacienții diagnosticați cu acromegalie.
2. Determinarea prevalenței și caracterizarea tumorilor benigne și maligne la pacienții cu acromegalie.
3. Identificarea factorilor de risc asociați cu apariția tumorilor în contextul acromegaliei.
4. Investigarea posibilei asocieri între acromegalie și patologia renală prin dozarea unor biomarkeri specifici.
5. Evaluarea calității vieții utilizând chestionarul specific AcroQoL la pacienții cu acromegalie.
6. Analiza factorilor demografici, sociali, clinici și biochimici cu impact asupra calității vieții la acești pacienți.
7. Studiarea influenței complicațiilor acromegaliei asupra calității vieții.
8. Compararea rezultatelor obținute cu datele raportate în literatura de specialitate.

## II. STUDIUL 1: EXPERIENȚA UNUI CENTRU TERȚIAR ÎN CEEA CE PRIVEȘTE TUMORILE BENIGNE ȘI MALIGNE LA PACIENȚII CU ACROMEGALIE

## 1.1 OBIECTIVELE CERCETĂRII

Scopul acestui studiu a fost investigarea prevalenței proliferărilor benigne și maligne în cadrul grupului nostru de pacienți cu acromegalie. De asemenea, ne-am propus să identificăm eventuali factori de risc sau parametri de laborator care ar putea fi asociați cu dezvoltarea tumorală în contextul acromegaliei.

## 1.2 MATERIALE ȘI METODE

Am realizat un studiu caz-control. Lotul de studiu a inclus pacienți diagnosticați cu acromegalie între 2001 și 2022, în cadrul Departamentului de Endocrinologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara, România. Datele colectate au cuprins antecedente personale și familiale oncologice, examenul clinic, analizele de laborator, rezultatele ale investigațiilor imagistice, tratamentele prescrise și ecografia cervicală pentru evaluarea patologiei tiroidiene. Pacienții au fost monitorizați anual conform ghidurilor naționale pentru acromegalie, fiind înregistrate complicațiile și modalitățile de tratament.

Datele privind tumorile benigne și maligne au fost extrase din baza de date a spitalului și din dosarele medicale ale pacienților. Mamografia a fost recomandată la pacientele cu noduli mamari sau antecedente familiale de cancer de sân, iar bărbații au beneficiat de consult urologic. Toți pacienții au beneficiat de evaluare polisomnografică.

## 1.3 REZULTATE

Grupul de studiu a inclus 34 de pacienți, dintre care 9 bărbați (25.7%) și 25 femei (74.3%), cu vârste între 20 și 64 de ani la momentul diagnosticului acromegaliei. Bărbații au fost diagnosticați la o vârstă mai înaintată și cu o durată mai lungă a bolii nediagnosticate comparativ cu femeile. Vârsta la diagnosticul primei tumori a fost similară între sexe. Obezitatea nu a prezentat diferențe de gen, însă diabetul zaharat (DZ) a fost diagnosticat exclusiv la femei. Diferențele observate între sexe în ceea ce privește parametrii biologici nu au atins semnificația statistică.

Tratamentul de primă linie a fost chirurgical, cu obținerea controlului bolii la 25% dintre pacienți. Ceilalți au necesitat terapie medicamentoasă, iar 17.6% au beneficiat de radioterapie. Au fost identificate 34 de proliferări tumorale benigne, dintre care 17 (50%) au fost guși polinodulare. În total, 33 de pacienți (67.6%) au fost diagnosticați cu tumori: 18 (52.9%) cu proliferări benigne și 5 (14.7%) cu cel puțin o tumoră malignă. Gușa polinodulară a fost cea mai frecventă tumoră benignă (41.2%). Neoplaziile au apărut exclusiv la femei (14.7%), cel mai frecvent a fost carcinomul papilar tiroidian (3 cazuri). Analiza temporală a arătat faptul că la 11.8% dintre pacienți tumora a precedat diagnosticul de acromegalie, la 38.2% ambele diagnostice au fost stabilite în același an, iar la 17.6% tumora a apărut ulterior. Nu s-a identificat o corelație semnificativă între vârsta la diagnostic, valorile IGF-1, GH, durata bolii sau nivelul hormonilor sexuali și riscul de tumori maligne. Cu toate acestea, neoplasmalele au fost mai frecvent identificate la pacienții cu boală parțial controlată sau necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea tumorilor în acest lot au fost DZ ( $p = 0,037$ ; OR = 1,6), obezitatea ( $p = 0,019$ ; OR = 7) și sexul feminin ( $p = 0,045$ ; OR = 5).

## 1.4 DISCUȚII

Rezultatele studiului nostru au evidențiat o prevalență crescută a malignităților la femeile cu acromegalie, cel mai frecvent tip fiind carcinomul papilar tiroidian, fără caracteristici histologice agresive. Acest tip de malignitate este mai frecvent întâlnit la femei și este, de obicei, diagnosticat între 40 și 60 de ani. Aceste aspecte, împreună cu numărul mai mare de paciente de sex feminin din studiul nostru, ar putea explica rezultatele obținute. Literatura raportează o asociere între acromegalie și neoplaziile tiroidiene, iar rolul receptorilor IGF-1 în proliferarea celulară tiroidiană ar putea justifica această observație. Asocierea acromegaliei cu diabetul zaharat și obezitatea poate susține ipoteza conform căreia hiperinsulinemia și rezistența la insulină, prin reducerea IGFBP și creșterea IGF-1 circulant, contribuie la carcinogeneză. Prezența unui caz de cancer colorectal agresiv, alături de polipi adenomatoși în cohorta noastră, întărește necesitatea colonoscopiei de screening la diagnostic, conform recomandărilor actuale. Deși nu am observat diferențe semnificative între sexe privind vârsta

la diagnostic, valorile GH/IGF-1 sau durata bolii, proporția redusă de pacienți de sex masculin poate limita puterea statistică. Tumorile benigne (gușă multinodulară la femei, hipertrofie prostatică benignă la bărbați), pot afecta calitatea vieții și comportă riscul de transformare malignă.

## 1.5 CONCLUZII

Datele noastre au arătat faptul că tumorile maligne asociate acromegaliei au fost detectate exclusiv la femei, cea mai frecventă fiind carcinomul papilar tiroidian. Factorii asociați cu un risc tumoral crescut includ sexul feminin, diabetul zaharat și obezitatea. Diabetul zaharat a fost diagnosticat mai frecvent la femei, posibil în din cauza nivelurilor scăzute de hormoni sexuali feminini și a vârstei. La femei, cea mai frecventă proliferare benignă a fost gușa polinodulară, iar la bărbați, hipertrofia benignă de prostată. Astfel, considerăm oportună integrarea unui screening oncologic adaptat profilului metabolic și hormonal al pacienților cu acromegalie pentru a facilita diagnosticul precoce și a îmbunătăți prognosticul acestora.

## III. STUDIUL 2: Utilizarea biomarkerilor renali, nefrina și KIM-1, pentru detectarea precoce a leziunilor glomerulare și tubulare la pacienții cu acromegalie: un studiu pilot caz-control

### 2.1 OBIECTIVE

Studiul de față și-a propus să investigheze efectele acromegaliei asupra funcției și morfologiei renale, utilizând atât biomarkeri renali clasici, cât și noi, pentru a evidenția o posibilă corelație între excesul de GH și patologia renală.

### 2.2 MATERIALE ȘI METODE

Am efectuat un studiu de tip caz control. Grupul de studiu a fost format din pacienți cu acromegalie internați în Secția de Endocrinologie în perioada octombrie 2021 – noiembrie 2022. Grupul de control a inclus subiecți sănătoși, fără acromegalie sau afecțiuni renale, corespondenți lotului de studiu în funcție de vârstă, sex și indicele de masă corporală.

Criteriile de includere pentru pacienții din grupul de studiu au fost: vârsta la diagnostic >18 ani, GH nadir >0,4 ng/mL în timpul testului de toleranță orală la glucoză la pacienții non-diabetici și valori crescute ale IGF-1 ajustate pentru vârstă și sex. La pacienții cu diabet zaharat, diagnosticul de acromegalie a fost confirmat prin media a patru determinări de GH pe parcursul a 24 de ore, cu o valoare medie >1 ng/mL. Albuminuria a fost determinată din a doua probă de urină de dimineață prin nefelometrie, utilizând sistemul Atellica NEPH 630. Microalbuminuria a fost definită printr-un raport albumină/creatinină urinară (RAC) între 30 și 300 mg/g, iar normoalbuminuria printr-un RAC <30 mg/g.

Criteriile de excludere pentru pacienții cu acromegalie au fost lipsa documentației medicale care să confirme diagnosticul și absența monitorizării medicale după diagnostic. Statusul bolii a fost evaluat conform Protocolului Român de Acromegalie. Durata bolii a fost calculată din momentul apariției primelor simptome sau al primei complicații asociate cu acromegalia, pe baza documentelor medicale sau a istoricului personal al pacientului. Toți pacienții au fost evaluați pentru comorbidități asociate acromegaliei. Pentru lotul cu acromegalie au fost recoltate probe de sânge (10 mL) pentru determinarea creatininei serice, ureei, glicemiei și hemoglobinei glicozilate, precum și probe de urină pentru determinarea proteinuriei/24 h, albuminei urinare, creatininei urinare, uroculturii, electroliților urinari, glicozuriei, nefrinei și KIM-1.

Criteriile de includere pentru grupul de control au fost: vârsta între 18–70 de ani și absența a unor boli severe cunoscute. Criteriile de excludere au inclus: boli cronice precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat sau boli în stadii terminale (cardiace, neurologice, pulmonare, gastrointestinale, hematologice sau oncologice); boli acute sau psihice care afectează capacitatea de discernământ; boli renale cunoscute și sarcina. Pentru grupul de control au fost recoltate probe de sânge (10 mL) pentru determinarea creatininei serice și glicemiei, precum și probe de urină pentru determinarea albuminei urinare, creatininei urinare, nefrinei și KIM-1. Ecografie abdominală a fost

efectuată pentru excluderea anomaliilor renale. Valorile GH și IGF-1 au fost determinate prin chemiluminiscență, ajustate pentru vârstă și sex, utilizând metode standardizate.

Boala cronică de rinichi a fost definită conform ghidului KDIGO 2024 pentru evaluarea și managementul bolii cronice de rinichi, iar rata estimată a filtrării glomerulare a fost estimat folosind formula CKD-EPI actualizată în 202. KIM-1 a fost determinată din a doua probă de urină de dimineață prin kitul ELISA, cu o sensibilitate minimă de detecție de 4,69 pg/mL și o variabilitate (CV) <10%. Nefrina a fost determinată utilizând kitul ELISA pentru NPHN uman, cu un interval de detecție de 0,16–10 ng/mL și o sensibilitate de 0,1 ng/mL.

## 2.3 REZULTATE

Grupul de studiu a inclus 23 de pacienți cu acromegalie (9 bărbați și 14 femei), cu vârste cuprinse între 19 și 72 de ani, având o durată medie a bolii de  $10,7 \pm 7,1$  ani (interval: 0,1–25 ani). Șaptesprezece pacienți (73,9%) se aflau sub tratament medicamentos cu cabergolină, analogi de somatostatină, antagoniști ai receptorilor pentru hormonul de creștere (GH) sau combinații ale acestora. La trei pacienți, acromegalia a fost considerată vindecată în urma intervenției chirurgicale, doi pacienți erau recent diagnosticați și nu primiseră tratament, iar la un pacient s-a constatat recurența bolii. Durata medie a tratamentului a fost de  $7,3 \pm 5$  ani (interval: 0,5–16 ani). Grupul de control a inclus 21 de subiecți sănătoși (7 bărbați și 14 femei), cu vârste cuprinse între 27 și 63 de ani. Din grupul cu acromegalie, un singur pacient a fost diagnosticat cu boală cronică de rinichi stadiul G3bA1 conform clasificării KDIGO, această afecțiune fiind considerată o complicație a pielonefritei cronice și a diabetului zaharat tip 2. Ecografia abdominală nu a evidențiat nefromegalie la niciunul dintre pacienții cu acromegalie.

În grupul acromegalic valorile creatininei serice au fost mai ridicate, iar rata estimată a filtrării glomerulare mai scăzută comparativ cu grupul de control. De asemenea, s-a constatat faptul că albumina urinară și RAC au fost mai mari la pacienții cu acromegalie în comparație cu subiecții din grupul de control. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative ale parametrilor renali între bărbați și femei. Pacienții cu acromegalie nu au prezentat un risc crescut de albuminurie. De asemenea, nu s-au identificat diferențe semnificative între grupul de studiu și grupul de control în ceea ce privește raportul urinar KIM-1/creatinină sau raportul urinar nefrină/creatinină. O proporție ridicată a pacienților acromegalici a fost diagnosticată cu tulburări ale metabolismului glucidic (78,25%) și cu hipertensiune arterială (65,21%).

Nu s-a evidențiat nicio corelație semnificativă între parametrii clinici sau biochimici asociați acromegaliei și nivelurile de nefrină sau KIM-1. În ceea ce privește controlul bolii, 52,17% dintre pacienți prezentau o boală controlată, 21,73% aveau un control parțial, iar 26,08% prezentau o boală necontrolată la momentul studiului. Gradul de control al bolii nu a influențat biomarkerii renali, excreția urinară a electroliților sau excreția proteinelor urinare.

## 2.4 DISCUȚII

Rezultatele studiului arată faptul că acromegalia este asociată cu valori mai crescute ale raportului RAC și cu scăderea ratei estimate a filtrării glomerulare comparativ cu subiecții sănătoși. Receptorii pentru GH sunt exprimați la nivelul glomerulilor (în celulele mezangiale și podocite) și la nivelul tubilor proximali. Podocitele și celulele mezangiale reprezintă componente esențiale ale nefronului, iar leziunile mezangiului sunt implicate în numeroase patologii renale. GH stimulează producția de collagen, ceea ce poate contribui la scleroză renală și la modificarea membranei bazale glomerulare. În plus, hiperfiltrarea glomerulară, indusă de nivelurile crescute de IGF-1 prin creșterea producției de oxid nitric, ar putea reprezenta un alt mecanism care să conducă la deteriorarea funcției renale. Expunerea podocitelor umane la concentrații mari de GH a fost asociată cu o permeabilitate crescută pentru albumină. Cazurile descrise în literatură indică o legătură temporală între severitatea glomerulosclerozei segmentare și acromegalie, iar în unele situații s-a observat ameliorarea afectării

renale după îndepărtarea tumorii hipofizare, ceea ce sugerează că îmbunătățirea profilului hormonal poate contribui la remisiunea parțială a bolii renale.

În studiul nostru, 73% dintre pacienți aveau boala controlată, ceea ce ar putea explica prezența normoalbuminuriei și a valorilor normale ale creatininei, rezultate similare cu cele raportate de alți autori. Cu toate acestea, nivelurile mai crescute ale acestor markeri, comparativ cu subiecții sănătoși, ar putea reflecta un grad de afectare renală cauzată de disglucemie. Diabetul zaharat este diagnosticat la aproximativ 30% dintre pacienții cu acromegalie, iar rezistența la insulină este un element central în patogeneza tulburărilor de metabolism glucidic. Diabetul zaharat reprezintă cauza principală a bolii cronice de rinichi, iar nefropatia diabetică determină modificări semnificative ale barierei de filtrare glomerulară. Markerul cel mai utilizat pentru detectarea afectării renale precoce este RAC, iar în studiul nostru acesta a fost de 14,8 mg/g la pacienții cu acromegalie, comparativ cu 7,5 mg/g în grupul de control, valori considerate normoalbuminurice conform criteriilor KDIGO (<30 mg/g). Totuși, literatura sugerează că nivelurile "înalte-normale" de albuminurie (10–30 mg/g) se asociază cu un risc crescut de boli renale și cardiovasculare.

Nefrina, o glicoproteină transmembranară produsă de podocite, este un marker precoce al leziunilor glomerulare. În studiul nostru, nivelurile de nefrină nu au fost crescute la pacienții cu acromegalie, posibil datorită controlului bun al bolii și a numărului mic de pacienți cu diabet zaharat (5 pacienți). Similar, KIM-1, un marker de afectare tubulară proximală, nu a prezentat diferențe semnificative între grupurile studiate. Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că majoritatea pacienților aveau acromegalia bine controlată, iar tratamentele administrate (analogii de somatostatină, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocații receptorilor angiotensinei) ar putea influența pozitiv funcția renală și excreția proteinelor urinare. Deși creatinina serică și raportul albumină/creatinină au fost mai mari, iar rata estimată a filtrării glomerulare mai scăzut la pacienții cu acromegalie, aceste modificări nu au fost sugestive pentru o afectare renală clinic semnificativă. Niciunul dintre biomarkerii studiați (nefrină, KIM-1) nu a arătat o asociere semnificativă cu parametrii clinici sau biochimici ai acromegaliei.

## **2.5 CONCLUZII**

Pacienții cu acromegalie au prezentat valori mai ridicate ale RAC și valori mai scăzute ale ratei estimate a filtrării glomerulare, comparativ cu subiecții sănătoși, aceste valori s-au încadrat în limitele normale conform ghidurilor actuale. Nu s-au evidențiat leziuni glomerulare sau tubulare proximale la momentul evaluării, aspect confirmat de valorile normale ale biomarkerilor renali nefrină și KIM-1. Totuși, având în vedere relația complexă dintre acromegalie și funcția renală, sunt necesare studii suplimentare pe un număr mai mare de pacienți cu boală necontrolată pentru a clarifica aceste aspecte.

## **IV. STUDIUL 3: Explorarea calității vieții în acromegalie: rolul genului, tulburărilor psihiatrice și comorbidităților**

### **3.1 OBIECTIVE**

Obiectivul principal al acestui studiu a fost evaluarea calității vieții (QoL) în cohorta noastră de pacienți cu acromegalie și identificarea posibilelor corelații cu parametrii clinici, markerii biochimici și comorbiditățile asociate. Un alt scop al cercetării a fost investigarea modului în care factorii socio-demografici și sexul pot influența QoL a pacienților cu acromegalie.

Presupunem că, la acești pacienți, comorbidități precum hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și apneea de somn sunt asociate negativ cu calitatea vieții, determinând scoruri AcroQoL mai scăzute. De asemenea, ne așteptăm ca diferențele de gen să influențeze QoL, pacientele de sex feminin raportând rezultate mai slabe comparativ cu pacienții de sex masculin.

### **3.2 Materiale și metode**

Populația studiată a fost formată din 40 de pacienți cu vârsta de peste 18 ani, diagnosticați cu acromegalie în cadrul Secției de Endocrinologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Timișoara, România, în perioada 1 ianuarie 2017 – 30 aprilie 2024.

Diagnosticul de acromegalie a fost stabilit conform Protocolului Român de Acromegalie, pe baza determinării valorilor IGF-1, a nadirului GH (cea mai mică valoare a GH) în timpul testului de toleranță orală la glucoză sau a mediei a patru determinări ale GH efectuate pe parcursul a 24 de ore la pacienții cu diabet zaharat. Funcția hipofizară a fost evaluată prin determinarea nivelurilor serice de hormon foliculostimulant (FSH), hormon luteinizant (LH), estradiol, progesteron, testosteron, cortizol bazal, hormon adrenocorticotrop (ACTH), hormon de stimulare tiroidiană (TSH) și prolactină. Profilul hormonal hipofizar a fost analizat utilizând metoda de chemiluminiscență. Concentrațiile serice de GH și IGF-1 au fost măsurate printr-o metodă de chemiluminiscență. Controlul bolii a fost definit astfel: simptome controlate, GH <1 ng/mL (determinare dintr-o probă aleatorie) sau GH în timpul OGTT <0,4 ng/mL și nivel al IGF-1 între 1–1,3 × limita superioară a valorii normale (ULN) pentru vârstă și sex. Boala a fost considerată necontrolată dacă era prezent unul dintre următoarele criterii: simptome specifice acromegaliei, GH bazal >1 ng/mL (proba aleatorie), IGF-1 >1,3 × ULN sau progresia tumorală. Valorile normale ale GH și IGF-1 au fost furnizate de laboratorul local. Datele clinice, biochimice, rezultatele investigațiilor imagistice prin rezonanță magnetică și prezența sau absența comorbidităților specifice acromegaliei au fost colectate din fișele medicale. Pacienții au completat, de asemenea, un formular separat referitor la profilul socio-demografic.

Criteriile de includere au fost: pacienți cu vârsta peste 18 ani, diagnosticați cu acromegalie și care au fost de acord să semneze consimțământul informat. Criteriile de excludere au fost: pacienți cu boli acute, boli în stadiu terminal neasociate acromegaliei, tulburări psihiatrice cunoscute, tratament cu medicamente psihiatrice sau absența consimțământului scris. Pacienții au completat versiunea în limba română a chestionarului AcroQoL după ce li s-a oferit o explicație detaliată privind conținutul și modul de completare. Investigatorul principal a fost disponibil pentru clarificări suplimentare.

AcroQoL este un instrument conceput pentru a evalua calitatea vieții la pacienții diagnosticați cu acromegalie. Chestionarul conține 22 de itemi care analizează diferite dimensiuni ale bolii: „fizică” și „psihologică”. Dimensiunea psihologică include două subdimensiuni: „aspect fizic” și „relații interpersonale”. Fiecare întrebare poate fi evaluată pe o scală Likert cu cinci puncte, unde „total de acord”/„întotdeauna” este punctată cu 1, iar „niciodată”/„total dezacord” este punctată cu 5. Scorul final (sau al fiecărei subdimensiuni) a fost calculat folosind formula:  $Y = ((X - \min) / (\max - \min))$  unde: **Y** = scorul recalcultat; **X** = suma tuturor itemilor dintr-o anumită dimensiune/subdimensiune sau scorul total; **min** = scorul minim posibil pentru dimensiunea evaluată; **max** = scorul maxim posibil pentru dimensiunea evaluată. Această transformare permite standardizarea scorurilor într-un interval de 0–100, unde valorile mai mari indică o calitate a vieții mai bună.

### 3.3 REZULTATE

Grupul de studiu a inclus 40 de pacienți: 14 bărbați (35%) și 26 femei (65%). Vârsta medie la diagnostic a fost de  $43,8 \pm 11,6$  ani, iar durata medie a bolii a fost de  $85,9 \pm 97,7$  luni. Factorii socio-demografici au evidențiat faptul că majoritatea pacienților proveneau din mediul urban și aveau studii medii.

În majoritatea cazurilor (67,5%), prima linie terapeutică a fost chirurgia. Ulterior, tratamentul medicamentos a fost utilizat la 55,5% dintre pacienți și a inclus analogi de somatostatină, antagoniști ai receptorilor GH, cabergolină sau combinații ale acestora. Treisprezece pacienți (32,5%) erau recent diagnosticați și nu începuseră tratamentul. Majoritatea pacienților (67,5%) aveau boala necontrolată la momentul includerii în studiu.

În ceea ce privește comorbiditățile, hipertensiunea arterială a avut un impact semnificativ asupra calității vieții (QoL) în toate domeniile evaluate, în timp ce diabetul zaharat de tip 2 a influențat doar scala psihologică. Tulburările psihiatrice (anxietate și depresie) și complicațiile articulare au fost

diagnosticate predominant la femei și au avut un efect important asupra tuturor aspectelor QoL. Scoruri mai scăzute au fost observate la pacienții diagnosticați cu tumori și apnee în somn, însă aceste rezultate nu au atins semnificație statistică. Insuficiența hipofizară nu a influențat semnificativ QoL, cu excepția insuficienței tireotrope, care a fost asociată cu scoruri mai scăzute în subdomeniul „aspect fizic” ( $p < 0,05$ ).

Pentru a evalua importanța genului ca predictor al calității vieții (QoL), au fost utilizate două modele statistice. Primul model (M1) a inclus doar genul ca predictor al QoL, iar al doilea model (M2) a luat în considerare atât genul, cât și comorbiditățile.

În modelul M1, genul a fost un predictor semnificativ ( $p = 0,003$ ). Totuși, în modelul M2, coeficientul asociat genului a devenit nesemnificativ din punct de vedere statistic ( $p = 0,200$ ). Introducerea comorbidităților în model a adus mai mulți predictori noi, însă majoritatea acestora nu au avut efecte semnificative statistic. Această observație sugerează că efectul genului asupra QoL se diminuează atunci când sunt luate în considerare și comorbiditățile.

Adăugarea comorbidităților a îmbunătățit semnificativ valoarea  $R^2$ , ceea ce indică faptul că acestea explică colectiv o proporție mai mare din variabilitatea variabilei dependente. Cu toate acestea, comorbiditățile individuale au avut efecte mai puțin semnificative statistic comparativ cu genul analizat separat. Acest lucru sugerează că, deși comorbiditățile contribuie la model, ele nu influențează rezultatul la fel de puternic ca genul. Per ansamblu, modelul M2 oferă o explicație mai cuprinzătoare a variabilei dependente și reușește să explice până la 51,7% din variația acesteia.

### 3.4 DISCUȚII

Acest studiu a evaluat QoL la pacienții diagnosticați cu acromegalie și a analizat factorii asociați cu scăderea acesteia. Scorul total mediu în cohorta noastră a fost de 38,6, mai scăzut decât scorurile medii raportate de alte studii efectuate pe pacienți români cu acromegalie (77 și 60,3). Cel mai scăzut scor mediu a fost observat la scala fizică, spre deosebire de datele din literatură, unde cel mai scăzut scor a fost înregistrat la subdomeniul „aspect fizic”. Cel mai ridicat scor a fost notat la subscala „relații personale”, ceea ce este în concordanță cu alte studii. Aceste discrepante pot fi explicate prin heterogenitatea populațiilor incluse în diverse cercetări, factori precum vârsta, sexul, statutul socio-economic și numărul comorbidităților influențând semnificativ rezultatele.

Complicațiile precum hipertensiunea (62,5%), artropatia (37,5%) și apneea de somn (67,5%) au fost frecvent diagnosticate în cohorta noastră, iar 90% dintre pacienți prezentau cel puțin trei comorbidități distincte. Aceste afecțiuni pot influența nivelul de energie, reducând activitatea fizică și, implicit, QoL. Modelul nostru de regresie liniară (M2), care a inclus comorbiditățile, a arătat că acestea au un impact semnificativ asupra QoL. Numărul comorbidităților a fost asociat cu un prognostic mai slab al bolii și cu scoruri mai reduse în subdomeniul fizic. Statutul socio-economic și IMC nu au avut un impact semnificativ asupra QoL, deși unele studii au raportat o relație negativă între QoL și un indice de masă corporală crescut, un nivel scăzut de educație sau rezidența în mediul rural. În schimb, statutul ocupațional a avut un impact semnificativ: pacienții angajați au obținut scoruri mai mari în toate domeniile chestionarului.

În ceea ce privește diferențele de gen, femeile au fost predominant reprezentate în cohorta noastră (65%) și au fost mai în vârstă la diagnostic (46,4 ani vs. 36,7 ani) și la momentul includerii în studiu (53,6 ani vs. 42,7 ani). Parametrii biochimici, dimensiunea adenomului și controlul bolii nu au prezentat diferențe semnificative între sexe. Totuși, femeile au avut o prevalență mai mare a comorbidităților, iar QoL a fost semnificativ mai scăzută în rândul lor, în toate domeniile chestionarului. Scorul cel mai redus la femei a fost observat în scala fizică, în timp ce la bărbați, cel mai scăzut scor a fost în subscala „aspect fizic”. Aceste diferențe pot fi explicate prin faptul că femeile, fiind mai în vârstă, au prezentat mai frecvent dizabilități fizice, în timp ce bărbații, fiind mai tineri, au perceput mai acut schimbările morfologice produse de boală.

Tulburările psihiatrice (anxietatea și depresia) au fost diagnosticate la 22,5% dintre pacienți și au avut o corelație puternică cu scăderea QoL în toate domeniile, cu excepția celui referitor la aspect

fizic. Femeile au fost afectate mai frecvent de tulburări psihice. Studiile anterioare au arătat că modificările psihologice sunt predictorii mai buni ai QoL decât controlul biochimic al bolii.

Vârsta la includerea în studiu a fost asociată cu scoruri mai scăzute în toate domeniile chestionarului, iar vârsta la diagnostic a influențat negativ scorul total și subscala „relații personale”, cel mai probabil din cauza schimbărilor morfologice și a impactului asupra dinamicii familiale și sociale.

Controlul bolii nu a fost corelat semnificativ cu QoL, deși pacienții tratați chirurgical sau medicamentos au raportat îmbunătățiri în percepția calității vieții, în special în primul an post-tratament. Cu toate acestea, scorurile nu au atins nivelurile normale, iar bărbații au obținut rezultate mai bune decât femeile după tratament.

Deficitul hipofizar nu a influențat QoL, cu excepția insuficienței tireotrope, asociată cu scoruri mai scăzute în subscala „aspect fizic”. Aceste date sunt în concordanță cu literatura, care în general nu a găsit o corelație puternică între insuficiența hipofizară și QoL.

Aplicarea rezultatelor AcroQoL în practica clinică poate îmbunătăți îngrijirea pacienților, oferind o abordare holistică a managementului acromegaliei. Evaluarea periodică a QoL poate ajuta clinicianul să identifice ariile de dificultate (stare emoțională, limitări fizice) și să recomande intervenții adecvate, cum ar fi consilierea psihologică, terapia fizică sau grupurile de suport.

### **3.5 CONCLUZII**

Acromegalia este asociată cu modificări semnificative ale QoL. Chiar și atunci când se obține controlul bolii, calitatea vieții rareori revine la normal.

Scala cea mai afectată a fost cea fizică, iar cel mai bun scor a fost înregistrat la subscala „relații personale”. Factorii predictivi ai unei QoL mai scăzute au fost sexul feminin, populația inactivă și vârsta mai înaintată la diagnostic. Comorbiditățile (hipertensiunea, artropatia și tulburările psihice) s-au corelat cu scoruri mai scăzute în toate domeniile AcroQoL. Diagnosticarea precoce a acromegaliei și prevenirea complicațiilor rămân obiectivele principale pentru a îmbunătăți QoL. Integrarea evaluării QoL în practica zilnică poate optimiza managementul acestor pacienți.

## **V. CONCLUZII FINALE**

### **1. Experiența unui centru terțiar în ceea ce privește tumorile benigne și maligne la pacienții cu acromegalie**

Studiul a evaluat prevalența tumorilor la pacienții diagnosticați cu acromegalie și a identificat posibili factori de risc pentru apariția acestora. Tumorile maligne au fost diagnosticate exclusiv la pacientele de sex feminin, cea mai frecventă fiind carcinomul papilar tiroidian, cu un comportament histologic non-agresiv. Factorii de risc pentru dezvoltarea neoplasmelor au inclus sexul feminin, diabetul zaharat și obezitatea. În rândul femeilor, cea mai comună proliferare benignă a fost gușa polinodulară (60% prevalență), iar la bărbați, hipertrofia benignă de prostată. Extinderea cohortelor și studiile prospective sunt necesare pentru validarea acestor observații. Screening-ul tiroidian ar trebui efectuat conform ghidurilor naționale.

### **2. Utilizarea biomarkerilor renali, nefrina și KIM-1, pentru detectarea precoce a leziunilor glomerulare și tubulare la pacienții cu acromegalie: un studiu pilot caz-control**

Acest studiu a analizat impactul GH asupra funcției renale la pacienții cu acromegalie. Pentru evaluare s-au utilizat markeri renali clasici și moderni. Pacienții au prezentat niveluri crescute ale RAC și valori ușor reduse ale ratei de filtrare glomerulară, dar în limite normale conform ghidurilor. Nu au fost identificate disfuncții glomerulare sau tubulare proximale, aspect confirmat prin valori normale ale nefrinei și KIM-1. Rezultatele ar putea fi influențate de controlul adecvat al hipertensiunii arteriale și numărul scăzut de pacienți cu diabet zaharat, precum și de utilizarea medicamentelor cu efect renoprotectiv. Sunt necesare studii suplimentare pe cohorte mai mari, în special la pacienții cu



acromegalie necontrolată și diabet zaharat, pentru a clarifica efectele pe termen lung asupra funcției renale.

### **3. Explorarea calității vieții în acromegalie: rolul genului, tulburărilor psihiatrice și comorbidităților**

Studiul a evaluat calitatea vieții pacienților cu acromegalie și a identificat factorii care o influențează. Chiar și la pacienții cu boala controlată, QoL rămâne scăzută, în special în ceea ce privește activitatea fizică, în timp ce relațiile interpersonale au fost prezervate. Sexul feminin, comorbiditățile multiple, lipsa unui loc de muncă și vârsta înaintată la diagnostic au fost asociate cu scoruri mai scăzute. Hipertensiunea arterială, tulburările articulare și psihice au influențat în mod negativ QoL. Integrarea evaluării QoL în practica clinică, o abordare multidisciplinară și intervenții specifice (psihoterapie, fizioterapie, grupuri de sprijin) pot îmbunătăți semnificativ bunăstarea pacienților. Dezvoltarea algoritmilor predictivi ar putea optimiza îngrijirea acestor pacienți.

## **DIRECȚII VIITOARE DE CERCETARE:**

### **1. Studiul pe cohorte extinse și multicentrice**

Realizarea de studii prospective, pe un număr mai mare de pacienți din mai multe centre, pentru validarea asocierii dintre acromegalie și riscul de neoplazii, cu accent pe diferențele de sex și factori metabolici.

### **2. Investigarea mecanismelor moleculare și imunologice**

Analiza mecanismelor moleculare și imunologice prin care excesul de GH și IGF-1 contribuie la dezvoltarea tumorilor și a afectării renale, pentru identificarea unor posibile ținte terapeutice.

### **3. Evaluarea longitudinală a funcției renale**

Monitorizarea funcției renale pe termen lung, în dinamică la pacienții cu acromegalie, inclusiv prin utilizarea de biomarkeri moderni, pentru a stabili rolul protector al tratamentelor actuale și pentru a preveni afectarea renală. Evaluarea contribuției diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale la evoluția bolii cronice de rinichi, prin includerea în studii a mai multor pacienți cu diabet zaharat și acromegalie.

### **4. Dezvoltarea algoritmilor de predicție a calității vieții**

Crearea de instrumente predictive pentru identificarea pacienților cu risc crescut de deteriorare a QoL, în vederea implementării unor intervenții personalizate.

## **VI. PUBLICAȚII ȘTIINȚIFICE**

1. Plotuna, I. S., Balas, M., Golu, I., Amzar, D., Vlad, A., Moleriu, L. C., & Vlad, M. (2023). The Experience of a Single Tertiary Center Regarding Benign and Malignant Tumors in Acromegalic Patients. *Medicina* (Kaunas, Lithuania), 59(6), 1148. <https://doi.org/10.3390/medicina59061148>
2. Plotuna, I. Ș., Balaș, M., Golu, I., Amzăr, D., Cornianu, M., Vărcus, F., Vlad, A., & Vlad, M. (2023). A rare form of hyperthyroidism leading to the diagnosis of acromegaly: A case report. *Experimental and therapeutic medicine*, 26(4), 477. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12176>
3. Plotuna, I.S.; Balas, M.; Golu, I.; Amzar, D.; Popescu, R.; Petrica, L.; Vlad, A.; Luches, D.; Vlad, D.C.; Vlad, M. The Use of Kidney Biomarkers, Nephryn and KIM-1, for the Detection of Early Glomerular and Tubular Damage in Patients with Acromegaly: A Case–Control Pilot Study. *Diseases* 2024, 12, 211. <https://doi.org/10.3390/diseases12090211>
4. Plotuna, I.S.; Balas, M.; Golu, I.; Amzar, D.; Vlad, A.; Vlad, M. Exploring Quality of Life in Acromegaly: The Role of Gender, Psychiatric Disorders, and Comorbidities. *Psychiatry Int.* 2025, 6, 74. <https://doi.org/10.3390/psychiatryint6030074>