

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL

***EVALUAREA METABOLISMULUI MINERAL ȘI DE
RISC FRACTURAL OSTEOPOROTIC LA
PACIENTELE CU TUMORI ADRENALE
NEFUNCȚIONALE CU ȘI FĂRĂ SECREȚIE
AUTONOMĂ DE CORTIZOL***

**Conducător de doctorat:
S.L. HABILIT. DR.
CARȘOTE MARA-LAURA**

**Student-doctorand:
TRANDAFIR
ALEXANDRA-IOANA**

Cuprins (I)

Portofoliul lucrărilor științifice realizate în timpul cercetării doctorale.....	1
1. Articole indexate WOS/Clarivate: criterii standard de doctorat.....	1
2. Alte lucrări științifice din timpul anilor de doctorat.....	4
2.1. Articole indexate în WOS/Clarivate.....	4
2.2. Articole indexate în baze de date internaționale.....	6
2.3. Prezentări poster la conferințe/congrese internaționale.....	7
2.4. Prezentări poster și orale la conferințe/congrese naționale.....	8
2.5. Premii.....	10
Lista abrevieri.....	11
Introducere.....	13
I. Considerații generale: stadiul actual al cunoașterii.....	16
1. Stadiul conceptual actual al AI/NFAT/MACS.....	16
2. Profilul hormonal: de la markeri convenționali la markeri alternativi.....	18
3. Spectrul osos asociat.....	32
4. Interacțiunea metabolică: focus pe diabetul zaharat de tip 2.....	49
5. Management optimizat: axa os–adrenală.....	58
II. Cercetare originală.....	60
1. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	60
2. Materiale și Metode.....	61
2.1. Designul studiului.....	61
2.2. Populația studiată.....	61
2.3. Protocolul studiului.....	63
2.4. Parametrii de evaluare ai studiului.....	63
2.5. Analiza statistică.....	66
2.6. Considerații etice.....	67
3. ACTH ca indicator al profilului osos la menopauză.....	68
3.1. Introducere.....	68
3.2. Materiale și metode.....	68
3.3. Rezultate.....	69
3.4. Discuții.....	83
3.5. Concluzii.....	86
4. Tumori unilaterale versus bilaterale: analiza statusului osos.....	87
4.1. Introducere.....	87
4.2. Materiale și metode.....	87
4.3. Rezultate.....	88
4.4. Discuții.....	97
4.5. Concluzii.....	102

Cuprins (II)

5. Instrumente noi pentru ajustarea riscului de fractură: FRAXplus.....	103
5.1. Introducere.....	103
5.2. Materiale și metode	103
5.3. Rezultate.....	105
5.4. Discuții.....	115
5.5. Concluzii.....	118
6. Evaluarea convențională a metabolismului mineral și a riscului de fractură....	119
6.1. Introducere.....	119
6.2. Materiale și metode.....	119
6.3. Rezultate.....	120
6.4. Discuții.....	125
6.5. Concluzii.....	127
6.6. Perspective post-analiză.....	127
6.6.1. Adrenalectomie versus abordare conservatoare: impactul asupra osului.....	128
6.6.2. Date de panel	129
7. Plasarea scorului osos trabecular și a testării irizinei în cadrul clinic.....	132
7.1. Introducere.....	132
7.2. Materiale și metode.....	132
7.3. Rezultate.....	134
7.4. Discuții.....	145
7.5. Concluzii.....	148
8. Remarci finale și contribuții personale.....	150
Referințe.....	155
Anexă.....	173

Introducere [1-5,11-15]

Motivația mea pentru teza de doctorat [1-5] se bazează pe următoarele elemente:

1. Eterogenitatea termenilor și a criteriilor standard de diagnostic de-a lungul timpului pentru incidentalomele adrenale (AI). Diverse definiții, terminologia asociată și protocoalele standard de diagnostic au fost publicate de-a lungul timpului, fiind unul dintre cele mai dinamice domenii dintre celelalte tumori endocrine. În octombrie 2022, când am început cercetarea mea doctorală, cel mai recent ghid din domeniul AI fusese publicat în 2016 (Europa) [6] și multe preocupări în jurul termenilor și criteriilor de testare pentru supraproducția ușoară de cortizol însoțeau acest concept. Între timp, în 2023, o reconsiderare a conceptului a fost evidențiată în cadrul unui nou ghid european, care a impus clar categoria de „secreție autonomă de cortizol” (MACS) [7]. La scurt timp după publicarea lui, a fost ridicat un nou val de preocupări din cauza faptului că sunt necesare clarificări suplimentare, de exemplu, valoarea markerilor hormonalți adiționali (combinați) sau noi praguri pentru testarea cortizolului post-dexametazonă (cortizol post-DST) pentru a identifica noi subcategorii de riscuri multidisciplinare diferite.
2. Pandemia COVID-19 și vârful post-pandemic pentru detectarea incidentalelor datorită utilizării masive a procedurilor imagistice. Așa cum am menționat, era al treilea an al pandemiei când mi-am început cercetarea doctorală, iar comunitatea medicală a asistat la un val ascuns de rezultate medicale: detectarea accidentală a unor tumori/formațiuni pe fondul utilizării masive a diverselor investigații imagistice pentru infecție. Astfel, AI au fost identificate mai frecvent la scanările toraco-abdominale, tema a căpătat utilitate într-un cadru clinic real.
3. Interacțiunea os-adrenală: o lacună în evidențele actuale. În timp ce osteoporoza și tumorile adrenale sunt capitole bine stabilite în domeniul endocrinologiei, interacțiunea lor la indivizii cu tumori adrenale aparent nefuncționale (NFAT) ± MACS rămâne o chestiune de dezbatere. În cadrul relativ clasic al patologiei osoase asociate cortizolului, AI nu implică o cauză standard de osteoporoză secundară. Cele mai multe tumori sunt, în general, desemnate ca „nefuncționale”, în timp ce o treime nu sunt complet „nesecretante” (MACS-pozitive). Dar atât tumorile cu secreție hormonală ușoară, cât și cele fără au fost găsite ca asociindu-se cu riscuri crescute privind diverse afecțiuni osoase și non-osoase. În mod notabil, osteoporoza/osteopenia a fost identificată la până la 20-40% dintre indivizii confirmați cu NFAT și chiar la 40-60% în anumite subgrupuri MACS.
4. Există o lipsă a dovezilor din medicina bazată pe dovezi referitoare la osteoporoza la pacienții cu acest tip de tumori. În ansamblu, osteoporoza și fracturile osteoporotice (OP-FR)

rămân complicațiile cel mai puțin studiate în aceste tumori, spre deosebire de complicațiile cardiovasculare și metabolice în NFAT/MACS. Explorarea metabolismului mineral și a riscului de fracturi este restrânsă până acum la un număr limitat de studii, astfel că am analizat probele metabolismului calciu-fosfor, markerii turnover-ului osos (BTM), densitatea minerală osoasă (BMD) la nivelurile centrale de Absorbțimetrie Duală cu Raze X (DXA) și estimările bazate pe FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) și am ales o populație care nu aduce un bias suplimentar prin distribuția de gen și vârstă (adulți la menopauză) [11-15].

5. Scorul osos trabecular (TBS) și tumorile adrenale: relația cu diabetul zaharat de tip 2. Introducerea unor instrumente noi pentru evaluarea bolii osoase diabetice (de exemplu, TBS) este foarte puțin studiată în acest tip de tumori (au fost publicate anterior mai puțin de zece studii bine concepute despre TBS și NFAT), care altfel ar putea asocia și un risc mai mare de diabet zaharat de tip 2, iar afectarea osoasă ar putea proveni prin această comorbiditate, mai degrabă decât să fie o consecință directă a cortizolului [15].

6. FRAXplus: instrument nou și instrument potențial în AI/NFAT/MACS. Noul model de estimare a riscului de fractură, FRAXplus, mi-a oferit o oportunitate extraordinară, deoarece modelul ar putea deveni foarte important la acești pacienți, observând că atât BMD lombar cât și co-diagnosticul de diabet zaharat de tip 2 pot necesita o ajustare a riscului de fractură osteoporotică, astfel că acesta este în prezent primul pas în această zonă specifică. Din câte cunosc, mai puțin de cinci studii au abordat FRAX convențional la subiecți cu AI, și niciunul FRAXplus [13].

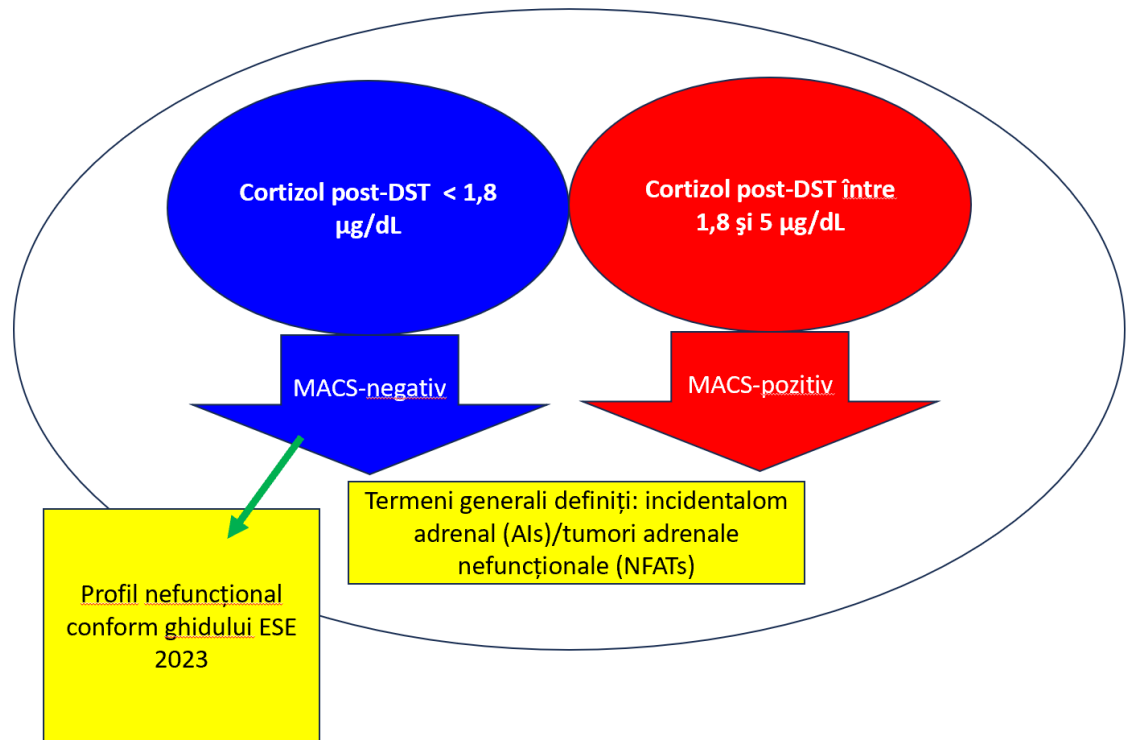
7. Deși utilizarea biomarkerilor precum adipo-miokinele s-a extins considerabil în multiple patologii, datele disponibile în AI sunt încă reduse, acest aspect reprezentând un obiectiv central al prezentei cercetări doctorale [15].

I. Considerații generale: stadiul actual al cunoașterii

1. Abordarea conceptuală modernă în AI/NFAT/MACS [1-5,11-15]

Din punct de vedere radiologic, AI sunt considerate o constatare imagistică accidentală, însă, din punct de vedere endocrinologic, ele sunt legate de un profil hormonal negativ și de o rată de creștere scăzută, fiind denumite în general NFAT. Prevalența globală a AI este de 2% (între 1% și 8,7%, până la 10-20% în anumite subgrupuri populaționale). Prevalența AI crește odată cu vârsta, ajungând până la 7-10% la pacienții cu vârsta peste 70 de ani (predominanță feminină), prevalența MACS fiind între 5% și 30% dintre AI. (Figura 1)

Figura 1. Reprezentarea vizuală a terminologiei actuale din cadrul incidentalomelor adrenale



2. Profil hormonal: de la markeri convenționali la markeri alternativi [3,5]

De-a lungul timpului, au fost propuse mai multe criterii de diagnostic pentru MACS, bazate pe lipsa supresiei cortizolului seric la DST, cu diverse cutoff-uri, fiind în prezent acceptată o valoare $>1,8$ și <5 $\mu\text{g/dL}$, în absența fenotipului clinic foarte sugestiv pentru sindromul Cushing (CS). Cortizolul post-DST (după testul de supresie cu 1 mg dexametazonă) reprezintă testul cel mai frecvent utilizat pentru screeningul primar; în anumite cazuri se poate recurge la schema de 2 zile cu 2 mg dexametazonă (LDDST). În plus, în NFAT/MACS pot fi observate valori scăzute sau la limita inferioară a normalului ale hormonului adrenocorticotrop (ACTH), creșteri ale cortizolului seric la miezul nopții sau ale cortizolului salivar nocturn (LNSC) și/sau ale cortizolului liber urinar (UFC), parametri care, în prezent, nu sunt considerați criterii standard de diagnostic, spre deosebire de cortizolul post-DST. De asemenea, un nivel scăzut al dehidroepiandrosteron-sulfatului (DHEAS) poate contribui la

recunoașterea MACS [3,5].

În 2025, am publicat o actualizare a literaturii care a urmărit relevanța diagnosticului prin DST de 1 mg la subiecții cu AI/NFAT/MACS, explorând diferite cutoff-uri ale cortizolului post-DST în raport cu rezultatele cardio-metabolice, importanța adăugării unor biomarkeri suplimentari la cortizol post-DST, precum și variabilitatea DST în timp (de exemplu, trecerea între categorii: fără MACS, MACS-pozitiv sau CS manifest) [3].

Analiza finală centrată pe eșantion (n=13, N=4203 pacienți, raport femei-bărbați de 1,45) a arătat că cutoff-urile alternative ale cortizolului post-DST (0,87; 0,9; 1,2 și 1,4 $\mu\text{g/dL}$) au variat mult între studii, fiind reflectate în rapoarte de risc diferite pentru complicațiile cardio-metabolice și renale. După ajustarea pentru vârstă, doar prevalența bolii cardiovasculare a rămas semnificativ mai mare în grupul $>0,9 \mu\text{g/dL}$ față de grupul $\leq 0,9$ (OR=2,23). Analiza multivariată a arătat că cortizolul post-DST 1,2 și 1,79 $\mu\text{g/dL}$ a fost asociat independent cu hipertensiunea (OR=1,55, IC 95%: 1,08-2,23, p=0.018), diabetul (OR=1,60, IC 95%: 1,01-2,57, p=0,045) și combinația acestora (OR=1,96, IC 95%: 1,12-3,41, p=0.018) după ajustarea pentru vârstă, sex, obezitate și dislipidemie [3,5].

Un cortizol post-DST mai mare a fost asociat cu o rată a filtrării glomerulare estimată (eGFR) mai mică, independent de factorii de risc cardiovascular tradiționali. Îmbunătățirea eGFR după adrenalectomie a fost mai importantă la persoanele mai tinere, la cele cu eGFR preoperator mai mic și la cele cu o perioadă de urmărire postoperatorie mai lungă. Cortizol post-DST (n=1) a fost puternic asociat cu dimensiunea AI și slab asociat cu vârsta, indicele de masă corporală (BMI) și eGFR. Nivelul cortizolului a crescut cu 9% (IC 95%: 6%-11%) pentru fiecare scădere cu 10 ml/min/1.73m² a eGFR. Un cortizol post-DST mai mic a fost asociat cu o recuperare funcțională mai rapidă după adrenalectomie; co-diagnosticul de diabet a redus probabilitatea acestei recuperări (OR=24,55, p=0,036). Testele suplimentare de biomarkeri (n=5) au arătat eficiență în identificarea MACS în AI doar pentru DHEAS mai scăzut (n=2, cutoff-uri de $<49.31 \mu\text{g/dL}$, respectiv $<75 \mu\text{g/dL}$) și ACTH mai scăzut (n=1, $<12.6 \text{ pmol/L}$) [3,5].

Analiza longitudinală a rezultatelor DST (n=3) a arătat că: 22% dintre tumorile MACS-negative au trecut la MACS-pozitive după o mediană de 35,7 luni (n=1), respectiv 29% (n=1) după $48,6 \pm 12,5$ luni, 11,8% (n=1) după $40,4 \pm 51,17$ luni. Un model multifactorial de predicție a arătat cel mai mic risc de conversie (2,4%) la persoanele <50 de ani cu tumoră unilaterală și cortizol post-DST $<0,45 \mu\text{g/dL}$. În subgrupul subiecților fără comorbidități cardio-metabolice la prezentarea inițială, 25,6% au dezvoltat ≥ 1 comorbiditate în timpul

supravegherii.

Pe scurt, importanța explorării domeniului AI/NFAT/MACS se leagă de depistarea tot mai frecventă la populația vârstnică, de aici și rolul important al caracterizării hormonale optime și al identificării/anticipării rezultatelor asociate. DST rămâne instrumentul-cheie pentru identificarea MACS în AI. Cortizolul post-DST servește ca predictor independent pentru consecințe cardio-metabolice și disfuncție renală, iar adrenalectomia le poate corecta atât în MACS, cât și în NFAT, mai ales la populația mai tânără (nu toate studiile au fost de acord). În plus, acesta servește ca predictor al trecerii de la MACS-negativ la MACS-pozitiv în timpul supravegherii.

3. Profilul afectării osoase asociate [1]

Ca parte a cercetării mele doctorale timpurii, am revizuit studiile anterioare privind statusul osos asociat AI/NFAT/MACS. Principalele rezultate reprezintă o imagine asupra stadiului actual al cunoașterii. Această revizuire, bazată pe o căutare de la începuturi până în februarie 2023, a inclus 40 de studii originale, un total de 3046 de pacienți cu predominanță feminină (raport femei-bărbați de 1921:1125), cu vârste între 20,5 și 95,5 ani [1].

Analiza cu o durată pe 30 de ani a arătat că 37 de studii au furnizat parametri bazați pe DXA; alte 5 studii au raportat microarhitectura osoasă, inclusiv TBS, indicele de deformare spinală și tomografia computerizată periferică cantitativă de înaltă rezoluție; 20 de cohorte au inclus date despre BTM, iar 4 studii longitudinale au urmărit subiecții între 1 și 10.5 ani (brațe chirurgicale versus non-adrenalectomie). Cortizolul post-DST a fost asociat invers cu BMD (nu toate studiile au fost de acord). TBS a prezis fracturile vertebrale incidentale (VFX) independent de BMD, fiind asociat cu cortizolul post-DST independent de vârstă și BMD. Niveluri scăzute de BTM au fost identificate în MACS-pozitive în mai multe studii. Cea mai mare prevalență a osteoporozei asociate MACS a fost de 87,5%, în timp ce prevalența VFX a variat: premenopauză (42,5%), postmenopauză (78,6%) și bărbați adulți (72,7%), în funcție de studiu, cu un risc incident de VFX crescut de 10 ori, până la un risc crescut de 12 ori după o urmărire de 2 ani. Nu este indicată o medicație specifică împotriva osteoporozei în MACS, dar adrenalectomia (conform a patru studii) ar trebui să facă parte dintr-o strategie pe termen lung [1].

În concluzie, conform studiului nostru asupra profilului osos bazat pe date publicate (care rămâne, după cunoștința noastră, unul dintre cele mai mari de acest fel), tumorile considerate AI/NFAT, inclusiv subgrupul desemnat ca având MACS, includ un spectru larg de complicații osoase, de la BMD și TBS mai reduse până la BTM diminuate și o prevalență

mai mare a osteoporozei și/sau VFX comparativ cu controalele (non-AI), însă nu există un consens general. În plus, deși se așteaptă o afectare osoasă mai severă la subiecții MACS-pozitivi față de cei MACS-negativi, nu există o distincție definitivă în această privință [1].

În ansamblu, nivelul dovezilor rămâne departe de a fi generos în această interacțiune os-adrenală; încă nu există rezultate omogene, ceea ce ar putea fi consecința unor grupe de investigație diferite în ceea ce privește profilul adrenal și explorarea osoasă utilizate de-a lungul timpului. Mai mult, subgrupuri distincte de populație ar putea prezenta riscuri distincte de OP-FR. Dacă influența suprapusă a diabetului zaharat de tip 2 ar putea modifica interpretarea directă a efectelor cortizolului rămâne încă o chestiune deschisă. Totuși, conștientizarea este obligatorie, iar evaluările osoase ar trebui să fie un element esențial al managementului acestor adulți [1].

4. Interacțiunea metabolică: focus pe diabetul zaharat de tip 2 [2,4]

Una dintre cele mai importante interacțiuni în AI/NFAT/MACS este asocierea cu diabetul zaharat de tip 2, care influențează și spectrul osos. Ca extensie importantă a domeniului osos, co-prezența diabetului, în special la femeile la menopauză, face obligatorie utilizarea TBS pentru screeningul sănătății osoase [4]. În 2024, am publicat o analiză amplă cu scopul de a evidenția cele mai recente date privind profilul glicemic, în special diabetul zaharat de tip 2, în NFAT/MACS. Din câte cunoaștem, această revizuire amplă și complexă a acoperit cele mai importante aspecte, conform publicațiilor recente din domeniul diabetului zaharat de tip 2 asociat MACS/NFAT, prin metodele noastre (n=37 studii, N=17,391 de indivizi, cu vârste între 14 și 96 de ani) [2].

Principalele concluzii sunt: majoritatea datelor provin din studii retrospective (n=14) și transversale (n=13), iar doar 3 studii prospective au fost identificate. Populația analizată a arătat că sexul feminin a fost ușor mai frecvent (raport femei-bărbați de 1,47), dar rezultatele privind profilul glicemic nu au arătat o distribuție diferențiată specifică legată de sex în rândul acestor adulți. Prevalența MACS în totalul AI/NFAT a fost de 10% până la 30%. Majoritatea studiilor susțin o prevalență mai mare a diabetului zaharat de tip 2 în MACS (12% până la 44%) față de MACS-negativ. Totuși, câteva studii au arătat și o rată similară (până la 45%). Prediabetul poate fi mai frecvent în MACS comparativ cu MACS-negativ sau, în general, în AI comparativ cu controalele fără tumori (rezultate neomogene) [2].

Patru studii au introdus un subgrup de CS și, paradoxal, doar jumătate dintre ele au confirmat un profil glicemic mai sever față de MACS/NFAT. Cea mai lungă perioadă de urmărire privind profilul glicemic a fost de 10,5 ani, iar o cohortă a arătat o creștere

semnificativă a ratei diabetului zaharat de tip 2 la 17,9% comparativ cu valoarea inițială de 0,03%. Datele neconcordante provenite din șase studii care au inclus 1,039 de indivizi supuși adrenalectomiei (N=674), respectiv tratamentului conservator (N=365), au evidențiat impactul adrenalectomiei în AI/NFAT/MACS, care a îmbunătățit reglarea metabolismului glucozei după adrenalectomie față de valorile inițiale, respectiv față de managementul conservator (n=3) [2].

Ținând cont de aceste date, conștientizarea diabetului zaharat de tip 2 în NFAT/MACS reprezintă factorul-cheie într-o abordare transversală și longitudinală în practica zilnică, iar acest lucru influențează potențial boala osoasă diabetică asociată AI, așa cum arată valoarea TBS [4].

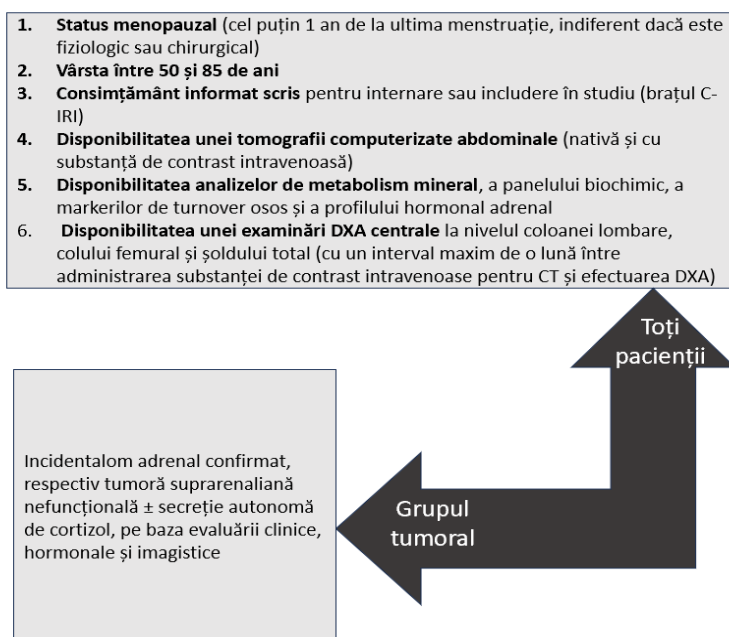
II. Studii originale [11–17]

2. Materiale și metode [11-17]

Designul studiului: un studiu retrospectiv, din practica clinică, într-un cadru clinic, realizat într-un spital universitar (centru terțiar de endocrinologie), a furnizat „CORE DATA” [11,12]. Analizele colaterale au inclus o analiză multicentrică, retrospectivă [13,14]. Un segment suplimentar a inclus un studiu prospectiv al testării irizinei circulante („analiza C-IRI”) [15].

Populația studiată: femei adulte la menopauză, care au fost internate în spitalele menționate și confirmate cu diagnosticul de NFAT/AI ± MACS. (Figura 2)

Figura 2. Criterii de includere [11–17]



Criterii de excludere [11–17]

I. Panel endocrin și metabolic:

1. Sindrom Cushing manifest (clinic) de orice tip/origine
2. Tumori endocrine suspectate sau confirmate (active sau în antecedente) (acromegalie, prolactinom, feocromocitom, sindrom Conn, hiperparatiroidism primar)
3. Neoplazii neuroendocrine
4. Neoplazie endocrină multiplă
5. Disfuncție tiroidiană activă (hipertiroidism sau hipotiroidism)
6. Hiperplazie suprarenaliană congenitală
7. Sindrom Turner
8. Caracteristici imagistice suspecte sau confirmate de malignitate suprarenaliană primară sau secundară (adenopatii abdominale, necroză, masă neomogenă, margini neregulate, densitate crescută, „washout” lent după contrast, >10 unități Hounsfield pe CT nativ, diametru tumoral >4 cm, necroză/hemoragie tumorală)
9. Leziuni suprarenaliene de tip chist, hemoragie suprarenaliană, mielolipom, lipom
10. Diabet zaharat tip 1
11. Diabet zaharat secundar

II. Panel multidisciplinar:

1. Afecțiuni ale metabolismului osos: boala Paget, osteogeneză imperfectă, metastaze osoase
2. Boală cronică de rinichi
3. Neoplazii anterioare sau active (suspectate sau confirmate)
4. Infecții sau boli inflamatorii active
5. Artrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sclerodermie

III. Teste specifice suprarenaliene:

1. Cortizol plasmatic în ziua a doua după administrarea a 1 mg dexametazonă $\geq 5 \mu\text{g/dL}$
2. Înregistrarea valorilor cortizolului matinal și ACTH în afara intervalului 6:00–7:30 a.m.
3. Sindrom Connshing (hiperaldosteronism primar cu secreție autonomă ușoară de cortizol)
4. Valori anormale ale metanefrinelor/normetanefrinelor plasmatice sau urinare pe 24 de ore, raportului aldosteron/renină, creatininei/ureei (confirmate în timpul spitalizării care a inclus evaluarea panelului suprarenalian)

IV. Medicamente și intervenții chirurgicale anterioare:

1. Tratament anti-osteoporotic specific (bifosonați, denosumab, teriparatid, romosozumab)
2. Corticoterapie
3. Terapie cu insulină
4. Agoniști ai receptorului pentru peptidul asemănător glucagonului-1 (GLP-1)
5. Suprarenalectomie
6. Chirurgie bariatrică
7. Terapie de substituție hormonală la menopauză (de ex. estrogeni, progestative)

Protocolul studiului: femeile la menopauză identificate cu AI la scanarea prin tomografie computerizată (CT) au fost evaluate privind criteriile de includere/excludere și apoi verificate pentru disponibilitatea DXA, cu un interval maxim de o lună între evaluarea CT și cea DXA, respectiv pentru panelul rezultatelor DST/metabolismului mineral.

Evaluările studiului au inclus profilul adrenal, osos și glicemic. (Tabelul 1)

Tabelul 1. Prezentarea succintă a parametrilor studiați [11–15]

Parametru/variabilă	Metodă/producător
Caracteristici demografice (vârsta, numărul de ani de la instalarea menopauzei), comorbidități (diabet zaharat tip 2, hipertensiune arterială, dislipidemie), fracturi de fragilitate în antecedente	Fișe medicale și evaluare în timpul spitalizării
Calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină totală, glicemie à jeun, creatinină	Fotometrie (Roche)
PTH, P1NP, osteocalcina, CrossLaps, cortizol, ACTH	ECLIA (Roche)
25-hidroxivitamina D	CLIA (DiaSorin)
Hemoglobină glicată (HbA1c)	Turbidimetrie (Roche)
DXA centrală (coloană lombară, col femural, șold total)	Aparat GE Lunar Prodigy
Scor osos trabecular	Software TBS iNsight

FRAX a permis estimarea riscului pe 10 ani de fractură osteoporotică majoră (MOF) / risc de fractură de șold (HF) $\pm$ BMD la nivelul colului femural pentru populația română. În plus, FRAXplus a estimat ajustarea pe 10 ani a MOF/HF pentru BMD lombară, respectiv

pentru diabetul zaharat de tip 2, ceea ce este aplicabil doar prin utilizarea obligatorie a BMD la nivelul colului femural [11-15]. (Figura 3)

MOF = Fractură osteoporotică majoră	HF = Fractură de șold
10-y-MOF = Estimarea riscului la 10 ani pentru fractură osteoporotică majoră	10-y-HF = Estimarea riscului la 10 ani de fractură de șold
10-y-MOF+BMD = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură osteoporotică majoră calcul realizat folosind densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural	10-y-HF+BMD = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură de șold; calcul realizat cu densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural (FRAX convențional)
10-y-MOF-BMD = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură osteoporotică majoră calcul realizat fără densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural	10-y-HF+BMD = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură de șold; calcul realizat fără utilizarea densității minerale osoase la nivelul colului femural (FRAX convențional)
10-y-MOF+BMD+L = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură osteoporotică majoră; calcul realizat cu densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural și ajustare pentru DMO lombară (FRAXplus)	10-y-HF+BMD+L = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură de șold; calcul realizat cu densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural și ajustare pentru DMO lombară (FRAXplus)
10-y-MOF+BMD+DM = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură osteoporotică majoră; calcul realizat cu densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural și ajustare pentru diabet zaharat de tip 2 (FRAXplus)	10-y-HF+BMD+DM = Evaluarea riscului de fractură la 10 ani pentru fractură de șold; calcul realizat cu densitatea minerală osoasă la nivelul colului femural și ajustare pentru diabet zaharat de tip 2 (FRAXplus)

3. ACTH ca indicator al statusului osos la menopauză [11]

Ipoteza de lucru: un ACTH scăzut sau suprimat (de exemplu, sub pragul de 10-15 pg/mL) a fost găsit ca fiind asociat cu un risc mai mare de comorbidități multiple în AI/NFAT (indiferent dacă sunt MACS-pozitiv sau MACS-negativ). Dozarea ACTH nu este în prezent un standard, iar până în momentul de față nu a fost emisă nicio abordare ghidată care să integreze obligatoriu această testare hormonală în decizia finală de caz, în ceea ce privește persoanele cu AI. Aceasta rămâne parte a unei abordări clinice moderne centrate pe pacient și ar putea oferi un indice de suspiciune încă de la prima evaluare endocrină (adrenală), înainte de efectuarea unei evaluări specifice a statusului osos la un pacient. În plus, investigațiile centrate pe os nu sunt obligatorii în acest tip de tumori conform protocoalelor actuale, cu excepția persoanelor care prezintă deja panelul convențional de riscuri OP-FR [20-24]. Am emis ipoteza că un prag al ACTH sub și peste nivelul de 10 pg/mL ar putea evidenția un spectru distinct de anomalii ale metabolismului mineral și de risc OP-FR la femeile la menopauză co-diagnosticate cu AI [11].

Obiective: am urmărit să evaluăm relația complexă dintre statusul osos și ACTH (cu pragul de 10 pg/mL) la adulții la menopauză confirmați cu AI, luând în considerare, pe de o parte, testele legate de metabolismul mineral, BTM, DXA-BMD-uri/T-score-uri, iar pe de altă parte, profilul hormonal și imagistic al acestor tumori [11].

Material și metode: acest studiu aparține CORE DATA (studiu retrospectiv, monocentric). În acest studiu, „afectarea osoasă” a inclus categoriile DXA-BMD conform rezultatelor anormale (osteoporoză + osteopenie). Am folosit de asemenea categoria „ACTH suprimat” pentru subiecții cu o valoare de bază matinală a ACTH mai mică de 10 pg/mL, și am desemnat grupul S (ACTH < 10 pg/mL) și grupul nonS (ACTH ≥ 10 pg/mL) [11].

Rezultate: cohorta (N=84, vârstă: 61,49±7,86 ani) a asociat o rată de diabet zaharat de tip 2 de 18%, hipertensiune de 75% și dislipidemie de 78%. Mediana ACTH a fost 11,89 pg/mL. Prevalența MACS a fost 30,95%. Valoarea medie a diametrului tumoral maxim (LTD) a fost 2,25±0,99 cm [11].

ACTH s-a corelat statistic semnificativ cu cortizol post-DST ($r = -0,301$, $p=0,024$) și cu LTD ($r = -0,434$, $p<0,001$). Analiza ROC pentru markerul de resorbție osoasă CrossLaps a arătat un AUC de 0,647 ($p = 0,05$), cu cel mai mare indice Youden pentru pragul de 0,32 ng/mL (sensibilitate 87,50%, specificitate 39,50%) [11].

Afectarea osoasă a fost găsită la 65% dintre pacienți, prevalența OP-FR a fost de 4,76%. Cel mai mic T-score mediu ($-1,12\pm1,00$) a arătat osteopenie, iar mediana TBS a indicat o microarhitectură parțial degradată [mediană (IQR): 1,320 (1,230; 1,392)]. Estimările FRAX și FRAXplus s-au corelat cu BMD-urile la toate cele trei situsurile centrale DXA, indiferent de ACTH. Pacienții cu ACTH scăzut (grupul S) au prezentat caracteristici osoase/adrenale similare cu cei cu ACTH normal, cu excepția unei rate mai mari de MACS (45,45% versus 21,57%, $p=0,021$) și a unui LTD mai mare ($2,67\pm0,98$ versus $1,98\pm0,92$ cm, $p=0,003$). Estimarea fracturii a arătat că doar la pacienții cu ACTH scăzut, 10-y-MOF ajustat pentru BMD lombar a fost mai mic decât 10-y-MOF ajustat pentru diabet ($p=0,036$), iar 10-y-HF a fost mai mic când a fost ajustat pentru BMD lombar ($p=0,007$). ACTH s-a corelat cu BMD lombară ($r=0,591$, $p=0,002$) doar în grupul S, sugerând utilitatea sa potențială ca biomarker osos în aceste cazuri. Pe de altă parte, subiecții MACS-negativi cu ACTH scăzut versus cei fără MACS cu ACTH normal au arătat niveluri mai mari de CrossLaps ($0,60\pm0,27$ versus $0,42\pm0,21$ ng/mL, $p=0,022$), sugerând o resorbție osoasă crescută chiar și la pacienții cu tumori considerate nesecretante pe baza cortizolului post-DST [11].

În concluzie, un subgrup de subiecți diagnosticați cu NFAT/MACS ar putea fi predispus la afectare scheletală, iar biomarkeri precum ACTH (în special ACTH suprimat) ar putea servi ca indicator de substituție pentru a ajuta la rafinarea unui risc mai mare de OP-FR în practica zilnică.

4. Tumori unilaterale versus bilaterale: analiza statusului osos [12]

Osteoporoza și fracturile de fragilitate asociate au fost confirmate mai frecvent în anumite subgrupuri populaționale diagnosticate cu NFAT/AI, în special MACS-pozitive (dar nu exclusiv). Totuși, este prezent și un panel multistratificat de factori contributivi (alții decât hipercortizolismul endogen persistent), precum statusul la menopauză, hipogonadismul la bărbați, diabetul zaharat de tip 2, deficitul de vitamina D etc.[25]. În general, unul din zece pacienți diagnosticați cu o tumoră adrenală are mase bilaterale (prevalența raportată a incidentalomelor adrenale bilaterale variază între 7,5% și 15%) [26-28]. Un spectru eterogen al datelor a arătat rezultate discordante privind estimarea unui risc mai mare de complicații osoase și non-osoase în tumorile bilaterale versus unilaterale [29-31].

Ipo-teza de lucru: la nivel global, în ciuda unei evaluări strategice bazate pe ghiduri, situațiile din practica reală au arătat o evaluare suboptimă la pacienții cu AI în ceea ce privește încărcătura bolii osoase în tumorile bilaterale versus unilaterale, iar noi am intenționat să acoperim acest gol [12].

Obiective: să analizăm testele de metabolism mineral din sânge (inclusiv BTM), DXA și estimarea riscului de fractură pe 10 ani pe baza FRAX și FRAXplus la pacientele la menopauză confirmate cu tumori unilaterale versus bilaterale, indiferent de profilul MACS [12].

Materiale și metode: acest studiu aparține CORE DATA. În această analiză, am atribuit grupul cu tumori unilaterale (grup UT) versus tumori bilaterale (BT), conform rezultatelor scanării CT [12].

Rezultate: cohorta (N=129; vârsta medie: $62,9 \pm 7,9$ ani; durata menopauzei: $13,7 \pm 8$ ani) a inclus grupurile UT (62,22%) și BT (31,78%) cu vârstă similară, ani de la menopauză, prevalența diabetului zaharat de tip 2 (35,23% versus 36,59%), hipertensiune (73,6% versus 75,5%), BMI, glicemie à jeun și hemoglobină glicozilată A1c ($p > 0.5$). Semnificația la limită pentru cortizolul plasmatic matinal a fost mai mare în UT decât în BT [mediană (IQR): 13,9 (11,16; 15,00) versus 10,10 (8,88, 12,95) $\mu\text{g/dL}$; $p=0,05$] și rata MACS-pozitiv (24,45% versus 36,59%; $p=0.051$). LTD a fost similar ($2,26 \pm 0,97$ versus $2,51 \pm 0,87$ cm; $p=0,175$), la fel și cortizol după-DST [1,27 (1,01; 1,95) versus 1,52 (0,92; 2,78) $\mu\text{g/dL}$; $p=0,357$]. BTM și valorile DXA-BMD/T au fost similare în grupurile UT versus BT [12].

Cele mai frecvente categorii DXA au fost osteopenia (50,82%) și normal (41,38%). Rata afectării osoase a fost similară: 72,13% versus 58,62%. Dintre cele 25,58% de paciente care

au fost găsite MACS-pozitive, 54,55% au fost în grupul UT și 45,45% în grupul BT. Vârsta, durata menopauzei, rata comorbidităților analizate, BMI, BMD-urile și probabilitățile bazate pe FRAX/FRAXplus (cu ajustarea pentru BMD lombar) au fost similare între grupurile UT și BT (inclusiv subanaliza pentru grupurile MACS-pozitive versus MACS-negative) [12].

Pacientele cu diabet au fost toate MACS-pozitive. S-a constatat un nivel mai mare al PTH în grupurile MACS-pozitiv UT versus MACS-pozitiv BT ($36,32 \pm 9,21$ versus $51,65 \pm 9,58$ pg/mL; $p=0,01$), iar media 25-hidroxivitaminei D a arătat o insuficiență ușoară globală ($24,2 \pm 12,73$ versus $26,16 \pm 9,89$ ng/mL; $p=0,694$). În UT, LTD s-a corelat statistic semnificativ cu ACTH bazal ($r = -0,391$; $p < 0,001$) și cu cortizol post-DST ($r = 0,306$; $p < 0,001$), în timp ce în BT, diametrul cel mai mare al celor două tumori a arătat o corelație pozitivă cu cortizol post-DST ($r = 0,309$; $p = 0,012$) [12].

În ansamblu, constatările din acest cadru de practică clinică (vârstă similară, ani similari de la menopauză și rate similare de diabet și MACS-pozitivi) ar putea explica caracteristicile osoase din grupul UT versus grupul BT, observând că măsurătorile ACTH/cortizol post-DST nu au arătat diferențe. Populația studiată a fost asociată cu o prevalență general scăzută a fracturilor de fragilitate și cu probabilități de risc de fractură pe 10 ani reduse, ceea ce ar putea acționa ca un bias în această explorare clinică distinctă. Este necesară o perspectivă de 360 de grade asupra evaluării sănătății osoase la acești pacienți pentru a ajuta managementul general al cazurilor. După cunoștințele noastre, acest studiu adaugă la numărul limitat de studii anterioare privind afectarea osoasă în AI/NFAT/MACS bilaterale versus unilaterale.

5. Instrumente noi pentru ajustarea riscului de fractură: FRAXplus

Instrumentele pentru estimarea probabilității de fracturi pe 10 ani au fost dezvoltate pentru a ajuta clinicianul în practica de zi cu zi la detectarea persoanelor cu risc înalt, care ar trebui să urmeze o evaluare suplimentară specifică a statusului osos și apoi să înceapă prompt un tratament împotriva osteoporozei. Mulți dintre factorii de risc pentru fractură, dar nu toți, sunt deja redați de modelul FRAX convențional; totuși, perspective noi sunt aduse de o versiune îmbunătățită a modelului actual, și anume FRAXplus, care se află în prezent în testare beta și se așteaptă să ofere o perspectivă mai largă asupra evaluării riscului prin introducerea unor noi intrări precum BMD lombară, istoricul de căderi sau durata diabetului zaharat de tip 2 [18,19].

În timp ce algoritmul convențional permite estimarea riscului folosind sau nu rezultatele privind BMD la nivelul colului femural, conform scanării DXA centrale, multe persoane, inclusiv cele diagnosticate cu profil MACS-pozitiv/negativ, ar putea prezenta BMD

lombar ca fiind situsul DXA cel mai afectat, astfel că o subestimare a riscului de fractură ar putea fi înregistrată în evaluarea tradițională. Estimarea folosind BMD lombar a fost recent adăugată la model (FRAXplus)[13].

Ipoteza de lucru: pentru a aborda lipsa actuală de date, am emis ipoteza utilității FRAXplus, lansat recent, și l-am folosit pentru pacienții cu AI/NFAT, studiu care a fost publicat în 2025 și a reprezentat primul studiu din lume în domeniul FRAXplus și, desigur, primul studiu privind estimarea FRAXplus în tumorile adrenale [13].

Obiective: să analizăm riscul de fractură la femei la menopauză diagnosticate cu BMD scăzut la DXA central (rezultate anormale) și cu AI/NFAT (MACS-negativ) versus controale fără tumori, din perspectiva modelului FRAXplus [13].

Materiale și metode: acesta a fost un studiu retrospectiv multicentric. Am inclus 66 de femei la menopauză, dintre care 50% au avut AI non-MACS (grupul A), și 33 de controale fără tumori (grupul B), iar subgrupurile au inclus grupul A1 (N=14/33 subiecți cu DXA normală) și A2 (19/33 subiecți cu cel mai mic T-score <-1), respectiv grupul B1 (14/33) cu DXA normală și grupul B2 (19/33) cu BMD scăzută [13].

Rezultate: subgrupurile au fost potrivite după vârstă, BMI și numărul de ani de la menopauză, precum și după BMD (A versus B, A1 versus B1, A2 versus B2). Analiza FRAX a arătat rezultate similare pentru probabilitatea pe 10 ani între grupurile A și B, respectiv A2 și B2, în timp ce ajustarea pentru BMD lombar a arătat un risc semnificativ statistic mai mic în grupul A1 versus B1 ($p=0,013$) pentru MOF, dar nu și pentru HF ($p=0,064$) [13].

Subgrupurile analizate au fost potrivite după vârstă, ani de la menopauză și BMI, precum și după BMD-uri (grupul A versus B, A1 versus B1 și A2 versus B2), iar acest lucru este deosebit de important pentru a evidenția diferențele care pot apărea la estimarea probabilității de fractură pe 10 ani în cohorte menționate. În timp ce riscul estimat pentru MOF/HF conform modelului convențional a arătat în majoritate o valoare mai mică în grupurile cu BMD mai mare (DXA anormală) versus grupurile cu DXA normală și un risc similar între subgrupurile potrivite după BMD (cu excepția riscului de HF pe 10 ani, care a scăzut semnificativ statistic în grupul A1 versus B1), probabilitatea pe 10 ani de MOF ajustată conform utilizării BMD lombare a arătat rezultate eterogene: femeile cu tumori versus controale (A versus B), respectiv subgrupurile cu DXA anormală (A2 versus B2) au prezentat un risc de fractură similar, în timp ce subgrupurile cu BMD normală (A1 versus B1) au arătat un risc mai mic în grupul cu tumori decât în controale, ceea ce ar putea demonstra că modelul actual supraestimează riscul de fractură, spre deosebire de utilizarea BMD lombare pentru

estimarea riscului [13].

În concluzie, am introdus un studiu pilot în modelul FRAXplus și AI/NFAT diagnosticate la femei la menopauză, cu sau fără BMD scăzută la evaluarea DXA centrală, folosind acest calculator de risc de fractură cu ajustare pentru BMD lombar. Algoritmul FRAXplus ar putea fi un discriminator mai bun pentru riscul de fractură la acești pacienți, deoarece am constatat că, în subgrupurile potrivite după vârstă, BMI și numărul de ani de la menopauză, pacientele cu DXA normală și AI MACS-negativ prezintă o probabilitate pe 10 ani mai mică de fracturi osteoporotice majore decât controalele, la ajustarea pentru BMD lombar [13].

6. Evaluarea convențională a metabolismului mineral și a riscului de fractură [14,16,17]

Ipoteza de lucru: controversele actuale au arătat un profil osos anormal și un risc OP-FR mai mare la femeile la menopauză confirmate cu AI/NFAT/MACS, dar există un spectru eterogen de influență [14].

Obiective: efectuarea unei analize tradiționale a testelor de metabolism mineral, a BTM și a rezultatelor DXA la subiecți confirmați cu aceste tumori versus controale (fără tumori) [14].

Materiale și metode: acesta a fost un studiu observațional, multicentric, din practica clinică reală. În această analiză, am studiat pacienți cu AI-uri versus controale (fără AI/fără tumori), iar apoi subiecții cu AI au fost incluși în două subgrupuri: subiecți fără MACS (cortizol post-DST < 1,8 µg/dL) și indivizi cu MACS confirmat (cortizol post -DST între 1,8 și 5 µg/dL) [14].

Rezultate: caracteristicile demografice ale ambelor grupuri de bază (N=39 versus N=95) au fost similare în ceea ce privește vârsta ($60,95 \pm 10,46$ versus $61,55 \pm 7,2$ ani), numărul de ani de la menopauză ($14,92 \pm 10,32$ versus $14,52 \pm 8,85$ ani), BMI (28,03 versus 27 kg/sqcm); ($p > 0,1$ pentru fiecare). Osteopenia a fost cea mai frecventă categorie DXA în fiecare grup (43,6% versus 53,7%), urmată de osteoporoză (20,5% versus 22,1%), în timp ce BMD-urile lombar, șold total și col femural au fost similare între AI și controale. S-a constatat o osteocalcină semnificativ statistic mai mică la subiecții cu AI, cu o mediană (Q1, Q3) de 16,5 (11,96-20,09) ng/mL comparativ cu valoarea din grupurile control de 23,17 (15,9-31,46) ng/mL ($p = 0,003$). În grupul AI, cortizolul seric bazal matinal s-a corelat pozitiv cu Z-score-ul lombar ($p = 0,035$). De notat, a fost găsită și o tendință de corelare cu BMD șold total. În

concluzie, nivelurile scăzute de osteocalcină ar putea constitui un marker al anomaliilor cortizolice ușoare în AI, în timp ce DXA-BMD și scorul FRAX convențional au evidențiat parametri similari între grupul AI și grupul control, comparabil cu diferențele observate între subgrupurile MACS și fără MACS [14].

Am extins această cercetare doctorală la o experiență mai largă, monocentrică (CORE DATA) și am prezentat rezultatele finale ca rezumate pentru două prezentări tip poster, care au fost premiate cu ESCEO-IOF Young Investigator Award la WCO-IOF-ESCEO 2026 Praga, cea mai importantă conferință clinică din lume dedicată sănătății osului, articulațiilor și mușchilor [16,17].

O analiză a fost transversală, și anume: caracteristicile demografice (N=461) au fost similare între trei grupuri [MACS (N=33), NFAT/MACS-negativ (N=80) și controale (N=348)]: vârsta ($61,19 \pm 8,15$ versus $61,29 \pm 8,40$ versus $61,60 \pm 7,80$ ani, $p=0,926$), numărul de ani de menopauză ($13,30 \pm 8,33$ versus $13,53 \pm 8,47$ versus $13,27 \pm 8,19$ ani, $p=0,978$). BMI a fost semnificativ diferit statistic între aceste 3 grupuri ($p=0.018$), fiind cel mai mare în grupul MACS ($31,25 \pm 6,11$ kg/m²), intermediar în grupul NFAT/fără MACS ($29,10 \pm 5,51$ kg/m²) și cel mai mic la grupul control ($28,13 \pm 5,32$ kg/m²). BTM au fost similare între MACS-pozitiv, MACS-negativ și grupul control (fără tumori) [17].

Prevalența OP-FR a fost de 12,1% în MACS, 7,5% în fără MACS și 8,4% în grupul control, fără diferențe semnificative ($p=0,715$). BMD-urile și TBS au fost similare între aceste grupuri. Totuși, distribuția categoriilor DXA a fost semnificativ diferită statistic ($p=0,031$), osteoporoza fiind mai frecventă în grupurile MACS (33,3%) și NFAT/fără MACS (30,7%) comparativ cu controalele (18.3%), în timp ce osteopenia a rămas cea mai frecventă categorie DXA în toate grupurile [17].

Prin urmare, la femeile postmenopauză cu tumori adrenale, MACS a fost asociat cu un BMI mai mare și cu o prevalență crescută a osteoporozei la DXA central, conform evaluării standard în menopauză, în ciuda unor valori similare ale BMD, BTM, TBS și ale prevalenței OP-FR comparativ cu pacientele MACS-negativ și, respectiv, cu grupul control (fără tumori) [17].

În plus, 119 femei postmenopauză cu AI/NFAT au fost incluse într-o analiză longitudinală: 89,1% au fost gestionate conservator și 10,9% au suferit adrenalectomie (grupe de vârstă la momentul inițial: $60,9 \pm 7,2$ versus $54,2 \pm 6,9$ ani, $p=0,074$). Durata medie a urmăririi a fost de $28,5 \pm 19,1$ luni. Insuficiența adrenală postoperatorie a apărut la 7,7% (grupul operat). Modificările BMD la nivel lombar și col femural nu au arătat diferențe între

grupuri. Modificarea T-score-ului șoldului total în grupul non-operator ($-1,05 \pm 1,04$ la $-1,04 \pm 0,92$) a fost semnificativ statistic mai mică decât cea din grupul operat ($-1,75 \pm 0,29$ la $-1,60 \pm 0,56$, $p=0,023$). Modificările BTM între grupuri au fost similare după urmărire. Astfel, la femeile postmenopauză cu AI/NFAT, adrenalectomia a fost asociată cu o ameliorare a rezultatelor DXA la nivelul șoldului total, cu modificări similare ale BTM [16].

7. Plasarea testării TBS și a irizinei în cadrul clinic [15]

Abordarea modernă a evaluării sănătății musculo-scheletale în practica zilnică s-a extins dincolo de BMD la DXA central, de exemplu către TBS derivat din DXA lombar sau către geometria șoldului, precum și către biomarkeri emergenți, alții decât BTM tradiționali, cum ar fi dozările de adipokine și exerkine (miokine) [32-34]. Aceștia pot contribui la procesul de formare/resorbție osoasă, fie direct, fie indirect prin intersecții cu metabolismul glucozei, inflamația cronică și stresul oxidativ [35-38]. Dintre acest panel, irizina este un hormon nou eliberat de mușchi, care a fost pus în relație cu multiple căi metabolice în circumstanțe fiziologice și patologice (de exemplu, exercițiul fizic/antrenamentul sau expunerea la frig, respectiv sarcopenia, diabetul, osteoporoza, obezitatea, cancerul etc.), dar până în prezent testarea ei nu este standardizată [15,39-41].

Ipoteza de lucru: nivelul irizinei ar putea fi influențat de co-prezența AI/NFAT în menopauză, având în vedere că spectrul comorbidităților în NFAT/AI variază de la un risc cardio-metabolic mai mare la un risc crescut de osteoporoză și OP-FR. Până în prezent, doar un număr limitat de studii ($n < 10$) au abordat subiectul evaluării non-BMD, în special TBS, la persoanele cu AI [42-45], și chiar mai puține ($n=1$) au studiat profilul sanguin/circulant al irizinei la acești subiecți [15,46].

Obiective: pentru a evalua lacuna actuală a evaluării sănătății musculo-scheletale dincolo de BMD, am urmărit să explorăm TBS și irizina circulantă în relație cu statusul adrenal la pacienții diagnosticați cu AI [15].

Materiale și metode: acesta a fost un studiu prospectiv, monocentric, clinic, exploratoriu și pilot, desfășurat între octombrie 2024 și decembrie 2025 (analiza C-IRI). În plus față de criteriile anterioare de includere/excludere, în acest studiu au fost excluși indivizii care avuseseră în orice moment tratament anterior împotriva diabetului de orice tip, nu doar insulină, precum și cei cu OP-FR prevalente/incidente. După semnarea consimțământului informat specific pentru acest protocol de studiu, au fost efectuate analizele sanguine: teste à jeun (după 8 până la 12 ore de post), precum și testul de toleranță orală la glucoză cu 75 g la subiecții care nu erau anterior cunoscuți cu diabet sau aveau glicemie à jeun mai mică de 125

mg/dL (N=81) [15].

Rezultate: testarea irizinei (ELISA) a fost efectuată la 81 de femei la menopauză (vârsta medie $63,26 \pm 8,82$ ani, $15,86 \pm 9,5$ ani de la menopauză, BMI $30,69 \pm 5,76$ kg/sqcm. 33,33% dintre ele au avut NFAT/MACS (grupul AI), iar 66,67% au fost fără tumori (grupul C), cu vârstă, ani de menopauză și BMI similare. Prevalența diabetului zaharat de tip 2 a fost: 66,67% versus 68,52% ($p=0,865$). TBS s-a corelat cu BMD/T-score lombar (N=33), în timp ce vârsta și BMD lombar au fost predictorii independenți ai TBS (N=81), dar nu diabetul zaharat de tip 2, nici diagnosticul de tumoră. TBS s-a corelat cu grupele de vârstă din 5 în 5 ani ($r=-0,273$, $p=0,003$) [15].

Irizina s-a corelat statistic semnificativ cu osteocalcina ($r=-0,252$, $p=0,007$), P1NP ($r=-0,187$, $p=0,049$) și CrossLaps ($r=-0,209$, $p=0,026$) în grupul fără tumori. În grupul AI, o irizină mai mare s-a asociat statistic semnificativ cu un cortizol post-DST mai mare ($r=0,716$, $p<0,001$) și cu un ACTH mai mic ($r=-0,438$, $p=0,041$). Rata de TBS scăzut (pe baza pragului de 1,350) a fost de 48,15% versus 38,89% în grupul AI versus C. În grupul AI, pacienții cu TBS scăzut au avut osteocalcină, P1NP și CrossLaps mai mici decât cei cu TBS normal, cu o rată similară a diabetului zaharat de tip 2 și a prevalenței MACS-pozitiv (între 25% și 28%) [15].

În mod notabil, mediana hemoglobinei glicozilate A1c (5,78% versus 5,93%, $p=0,94$) și mediana HOMA-IR (1,53 versus 1,42, $p=0,948$) au sugerat un anumit nivel de control glicemic în ambele grupuri studiate, ceea ce ar putea să nu fie reflectat în microarhitectura osoasă sever afectată, așa cum arată TBS. Irizina poate fi unul dintre factorii adiționali în aceste tumori care reflectă încărcătura hormonală asociată [15].

8. Remarci finale și contribuții personale

În cercetarea doctorală actuală, prin cinci studii originale și cinci analize bazate pe eșantioane ale unor date publicate anterior, am aprofundat tema sănătății osoase la femeile la menopauză diagnosticate cu AI/NFAT/MACS, conform metodologiei menționate anterior. În general, subliniem importanța explorării domeniului AI/NFAT, care se leagă de o detectare în creștere la populația vârstnică, de variații mari ale criteriilor de definiție de-a lungul timpului și de o caracterizare hormonală suboptimală în relație cu diverse rezultate osoase, în timp ce noi instrumente de evaluare (de exemplu, TBS, FRAXplus, molecule circulante cu origine musculară/adipoasă) își găsesc locul în explorarea acestor tumori în practica endocrină de zi cu zi.

Remarci finale pe baza studiilor originale:

Primul studiu a arătat că mai mult de jumătate dintre femeile consecutive la menopauză cu AI/NFAT (indiferent de MACS) au osteoporoză/osteopenie, în timp ce 18% dintre femeile la menopauză peste 50 de ani aveau diabet zaharat de tip 2, 75% aveau hipertensiune și 78% aveau dislipidemie de orice tip. Rata OP-FR prevalente la pacientele fără medicație antiosteoporotică a fost de 5%. T-score-ul mediu arată osteopenie și TBS lombar derivat din DXA parțial degradat. O treime dintre pacienții consecutivi cu AI prezintă MACS. Prevalența MACS este mai mare și diametrul cel mai mare al tumorii este crescut dacă ACTH este suprimat sub pragul de 10 pg/mL, dar panelul standard osos a rămas neschimbat în grupurile bazate pe acest prag al ACTH. Estimările FRAX/FRAXplus s-au corelat cu BMD-urile la toate siturile centrale (coloană lombară, col femural, șold total), indiferent de MACS (bazat pe criteriile standard cortizol post-DST) sau de nivelul ACTH (un indicator alternativ al anomaliilor hormonale din aceste tumori). Dacă ACTH este suprimat (< 10 pg/mL), probabilitatea pe 10 ani de MOF ajustată pentru BMD lombar este mai mică decât estimarea ajustată pentru diabetul zaharat de tip 2, în timp ce riscul de HF bazat pe FRAX convențional devine mai mic când este ajustat pentru BMD lombar (prin FRAXplus). FRAXplus ar putea lua în calcul efectul diabetului în subgrupul diabetic diagnosticat cu aceste tumori, mai degrabă decât impactul legat de cortizol asupra riscului de fractură. Pacienții cu tumori MACS-negativ și ACTH scăzut versus cei MACS-negativ cu ACTH nesuprimat/normal au CrossLaps mai mari, ceea ce sugerează că ACTH este potențial un marker al resorbției osoase în cazurile cu cortizol post-DST < 1.8 μ g/dL.

Al doilea studiu adaugă valoare unui număr foarte limitat de studii anterioare privind afectarea osoasă în AI/NFAT/MACS bilaterale versus unilaterale. Am identificat că rata de afectare unilaterală versus bilaterală a glandelor a fost de 68,22% versus 31,78%, o rată ușor mai mare a bolii bilaterale decât cea raportată anterior în populații ne-selecționate (10%). AI/NFAT unilaterale versus bilaterale implică o prevalență similară a hipertensiunii (72,70% versus 75,60%), dislipidemiei (79% versus 73,30%), diabetului zaharat de tip 2 (35,23% versus 36,59%), afectării osoase (72,13% versus 58,62%), OP-FR prevalente (3,41% versus 4,88%, majoritatea fracturilor fiind vertebrale), precum și niveluri similare de cortizol post-DST și ACTH. În tumorile unilaterale, diametrul cel mai mare al tumorii s-a corelat statistic semnificativ și negativ cu ACTH bazal și pozitiv cu cortizol post-DST, în timp ce în tumorile bilaterale, diametrul cel mai mare dintre cele două tumori a arătat o corelație pozitivă cu DST-cortizol. Statusul MACS-pozitiv preocupă puțin mai frecvent tumorile bilaterale (36,59%) decât AI unilaterale (25,58%), cu un diametru maxim similar al tumorii (între 2,2 și 2,5 cm).

Pacienții diabetici au fost toți MACS-pozitivi. Testele sanguine ale metabolismului mineral au arătat un profil similar între grupuri (inclusiv BTM), cu excepția unui PTH mai mare în MACS-pozitive-BT versus MACS-pozitive-UT, dar cu variații în limite normale, într-un context general de insuficiență ușoară de vitamina D.

Al treilea studiu (care, de fapt, a primit data publicării înaintea celor două studii menționate anterior [11,12]) reprezintă, după cunoștințele noastre, primul de acest fel datorită noutății utilizării FRAXplus pentru estimarea riscului de fractură (cu intrări îmbunătățite, precum BMD lombar). Această abordare pare deosebit de utilă la pacienții care prezintă incongruențe în gradul de deteriorare a BMD între situsurile DXA centrale sau la subiecții cu condiții mai puțin descrise în ceea ce privește riscul asociat de OP-FR, așa cum se întâlnește în domeniul tumorilor adrenale la menopauză [13]. Rezultatele noastre au arătat că pacienții cu DXA normală și AI(fără MACS) prezintă o probabilitate pe 10 ani mai mică de MOF decât controalele la ajustarea pentru BMD lombar, din cauza unei posibile implicări asimetrice a masei osoase între situsurile DXA centrale. În plus, putem specula că clasificarea actuală a tumorilor MACS/ fără MACS nu acoperă toate aspectele hormonale, iar o activitate hormonală ușoară poate să nu fie reflectată de definiția actuală, care ia în considerare doar cortizol post-DST pentru a defini MACS/ fără MACS [13]. În plus, estimarea riscului OP-FR se leagă de managementul general: în prezent, prezența osteoporozei/OP-FR la o femeie la menopauză cu AI nu indică neapărat adrenalectomie (cu excepția cazului în care se identifică și alte constatări-cheie, precum un risc cardiovascular și metabolic crescut sau o creștere a dimensiunii la evaluarea imagistică serială), însă o pierdere osoasă neexplicată și/sau fracturi incidentale în timpul urmăririi la o astfel de pacientă ar putea ridica problema intervenției chirurgicale (independent de alte indicații pentru îndepărtarea adrenală), pentru a preveni creșterea riscului de fractură [13].

Al patrulea studiu a explorat sănătatea osoasă standard legată de AI în menopauză și a evidențiat că niveluri mai scăzute ale markerului de formare osoasă osteocalcină și BMD-uri similare la situsurile centrale, respectiv riscul absolut de fractură pe 10 ani (algoritmul FRAX convențional) au fost găsite în AI versus controale (fără AI), în timp ce subgrupurile de AI (MACS-pozitiv versus MACS-negativ) nu au fost distincte în aceste teste de metabolism mineral, BTM și estimarea riscului OP-FR [14].

O extindere a studiului la peste 400 de pacienți a arătat că MACS a fost asociat cu un BMI mai mare și cu o prevalență crescută a osteoporozei la DXA central, în ciuda unor valori similare ale BMD, BTM, TBS și ale prevalenței OP-FR comparativ cu pacientele MACS-negativ și, respectiv, controalele (fără tumori). În plus, 119 femei postmenopauză au fost

incluse într-o analiză longitudinală: 89,1% au fost gestionate conservator și 10,9% au fost supuse adrenalectomiei, fiind urmărite o medie de 28,5 luni. Rata de insuficiență adrenală postoperatorie a fost de 7,7%. Modificarea T-score-ului șold total în grupul fără chirurgie a fost semnificativ statistic mai mică decât în grupul operat, ceea ce sugerează că intervenția chirurgicală ar putea ajuta la rezultatul osos [17].

Al cincilea studiu a fost o analiză pilot pentru evaluarea irizinei circulante și a TBS la pacienții cu AI/NFAT versus grupul control (fără tumori). TBS s-a corelat cu BMD lombar, iar pacienții cu TBS mai mic ($< 1,350$) au prezentat BTM mai mici decât cei cu TBS normal în grupul cu tumori, în timp ce prevalența MACS a fost similară în subgrupurile cu TBS scăzut versus normal (25%). Irizina nu s-a asociat direct cu TBS, dar s-a corelat cu profilul BTM la controale, în timp ce în grupul cu tumori a arătat o corelație puternică cu cortizol post-DST și cu nivelurile ACTH (cu efecte opuse). În ansamblu, aceasta a fost o populație studiată cu un control relativ bun al profilului glicemic (datorită criteriilor stricte de includere/excludere), iar afectarea microarhitecturii osoase ar putea fi mai puțin implicată. În acest caz particular, TBS ar putea fi potențial conectat atât cu afectarea hormonală ușoară (cortizol), cât și cu anomaliile profilului glicemic. Aceste date au oferit o perspectivă exploratorie, mai degrabă decât un punct practic pentru clinicieni, dar ar putea reprezenta primul pas pentru cadrul clinic și practica de zi cu zi. Până în prezent, populația cu diabet zaharat de tip 2 și/sau populația cu osteoporoză care prezintă aceste tumori este tratată conform recomandărilor tradiționale destinate populației generale cu aceste afecțiuni, independent de prezența tumorii, iar în anii următori se anticipează o tranziție către o abordare multidimensională [15].

Recunoaștem limitările acestei cercetări, așa cum au fost menționate, iar cercetările viitoare ar trebui să includă un număr mai mare de cazuri, cu design prospectiv și longitudinal, și o populație mai diversă din punct de vedere al vârstei/genului. Un panel mai larg de analize în domeniul adrenal (de exemplu, metabolomică, LNSC, DHEAS), precum și testarea adipomiokinelor în relație cu profilul NFAT/MACS ar putea îmbunătăți evaluarea osoasă. Strategiile intervenționale specifice pentru tratarea osteoporozei la acești pacienți versus adrenalectomie încă trebuie clarificate. Fracturile incidentale la estimarea prin FRAXplus necesită supraveghere pe termen lung a impactului din viața reală și validare în domeniul clinic. Algoritmii multimodali care să includă aspecte multistratificate (BTM, BMD-uri, TBS, irizină etc.) ar putea ajuta decizia clinică, strategiile de identificare a cazurilor și luarea deciziilor.

Contribuțiile personale și concluziile principale sunt:

1. Primul studiu la nivel mondial care a abordat FRAXplus. O extindere a acestui tip de analiză este așteptată pe scară largă în anii următori.
2. Al doilea studiu la nivel mondial care a abordat testarea irizinei în AI/NFAT și primul care a combinat analiza TBS. Explorarea biomarkerilor circulanți proveniți din țesutul muscular/adipos reprezintă în prezent un subiect de vârf.
3. Primul studiu realizat pe o populație românească care a aplicat FRAX versus FRAXplus.
4. Am abordat mai multe elemente care au fost studiate în doar un număr foarte limitat de publicații anterioare: TBS, FRAX convențional și tumorile bilaterale în AI/NFAT/MACS.
5. Panelul convențional (BTM, BMD) în MACS-pozitiv versus MACS-negativ, versus controale (fără AI) poate fi similar, iar acest lucru nu exclude co-prezența afectării osoase, ci doar sugerează că ar putea fi necesare instrumente de evaluare combinate sau instrumente alternative de explorare.
6. ACTH suprimat ar putea servi ca marker surogat al resorbției osoase în cazurile cu tumoră și cortizol post-DST normal.
7. Două treimi dintre aceste tumori au fost unilaterale. Prezența tumorilor bilaterale nu influențează prevalența problemelor osoase convenționale.
8. În ansamblu, nu a fost confirmat un impact osos negativ clar în MACS-pozitiv versus MACS-negativ, astfel încât cortizol post-DST s-ar putea să nu surprindă adevărata esență a efectelor osoase.
9. FRAXplus ar putea fi un predictor mai bun al fracturilor decât FRAX convențional, mai ales dacă există ACTH scăzut sau co-diagnostic de diabet zaharat de tip 2. Ajustarea pentru diabet ar trebui preferată în subgrupurile diabetice, iar ajustarea pentru BMD lombară ar trebui preferată modelului convențional din cauza incongruenței dintre deteriorarea masei osoase lombare versus cea de la colul femural, mai ales într-o populație la menopauză cu un risc de fractură relativ scăzut.

Această cercetare deschide drumuri noi pentru o mai bună caracterizare a încărcăturii tumorale și pentru înțelegerea unor rezultate mai puțin studiate (de exemplu, osteoporoza versus complicațiile cardio-metabolice), ceea ce va crea spațiu pentru intervenții medicamentoase noi (de exemplu, metyraponă în doză mică) sau pentru o decizie etapizată

privind adrenalectomia. Una dintre provocările principale derivă dintr-un criteriu de definiție bazat pe un singur hormon (cortizol post-DST), care s-ar putea să nu reprezinte pe deplin spectrul osos, mai ales în menopauză.

DXA rămâne standardul de aur pentru diagnosticul osteoporozei, dar efectele contradictorii asupra masei osoase sunt date de BMD scăzut indusă de cortizol versus BMD staționară sau chiar crescută în populația cu diabet zaharat de tip 2, mai ales dacă este prezentă și obezitatea. Astfel, DXA-BMD s-ar putea să nu poată surprinde riscul real de OP-FR în această situație, iar evaluările alternative își pot găsi locul. Deși am confirmat o rată de 30% de MACS în cadrul acestor tumori, osteoporoza asociată MACS s-ar putea să nu fie evidentă la evaluarea standard/convențională.

Investigarea sănătății osoase în menopauză și AI a arătat o imagine mai degrabă neomogenă, iar rafinarea managementului cazurilor se bazează pe o decizie personalizată. Într-un fel, NFAT/MACS se află la mijloc, între osteoporoza primară (legată de menopauză) și osteoporoza indusă de glucocorticoizi, cu o potențială suprapunere a bolii osoase diabetice în o treime din cazuri. Prin urmare, soluția este să integrăm acești contributory potențiali în loc să îi analizăm separat și să recunoaștem că instrumentele actuale pentru evaluarea osoasă ar trebui să fie multimodale.

Putem fie ignora capitolul osos din peisajul mai larg al complicațiilor AI/NFAT/MACS, fie îl putem integra treptat în scopul creșterii calității vieții și reducerii poverii bolii.

În plus, deși deocamdată doar exploratorii, biomarkerii circulanți noi, mai ales cei proveniți din mușchi și țesut adipos, ar putea ajuta la navigarea interacțiunii complexe mușchi/adipos/os/adrenal.

Consider că teza mea de doctorat și publicațiile asociate reflectă această intersecție fascinantă și provocatoare dintre os și adrenală.

Referințe

1. **Trandafir AI**, Stanciu M, Albu SE, Stoian VR, Ciofu I, Persu C, Nistor C, Carsote M. Management of Adrenal Cortical Adenomas: Assessment of Bone Status in Patients with (Non-Functioning) Adrenal Incidentalomas. *J Clin Med.* 2023;12(13):4244. doi:10.3390/jcm12134244.
2. **Trandafir AI**, Ghemigian A, Ciobica ML, Nistor C, Gurzun MM, Nistor TVI, Petrova E, Carsote M. Diabetes Mellitus in Non-Functioning Adrenal Incidentalomas: Analysis of the Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS) Impact on Glucose Profile. *Biomedicines.* 2024;12(7):1606. doi:10.3390/biomedicines12071606.
3. **Trandafir AI**, Carsote M. Dexamethasone Suppression Testing in Patients with Adrenal Incidentalomas with/Without Mild Autonomous Cortisol Secretion: Spectrum of Cortisol Cutoffs and Additional Assays (An Updated Analysis). *Biomedicines.* 2025;13(9):2169. doi:10.3390/biomedicines13092169.
4. **Trandafir AI**, Sima OC, Gheorghe AM, Ciuche A, Cucu AP, Nistor C, Carsote M. Trabecular Bone Score (TBS) in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *J Clin Med.* 2023;12(23):7399. doi:10.3390/jcm12237399.
5. **Trandafir AI**, Carsote M, Florescu AF. An Analysis of Post-Adrenalectomy Dynamics in MACS (Mild Autonomous Cortisol Secretion)-Positive Adrenal Tumours: The Biomarkers and Clinical Impact. *J Clin Med.* 2025;14(15):5217. doi:10.3390/jcm14155217.
6. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467.
7. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):G1-G42. doi: 10.1093/ejendo/lvad066.
8. Park SS, Kim JH. Recent Updates on the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2023;38(4):373-380. doi:10.3803/EnM.2023.1779.
9. Janiak K, Józwiak-Plebanek K, Kamiński G. Recent guidelines for diagnostic and therapeutic management of accidentally detected adrenal tumours (incidentaloma) in adults. *Endokrynol Pol.* 2024;75(4):385-394. doi:10.5603/ep.100278.
10. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Lamas C. Possible, probable, and certain hypercortisolism: A continuum in the risk of comorbidity. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):272-284. doi:10.1016/j.ando.2023.01.005.
11. **Trandafir AI**, Sima OC, Ionovici N, Manda D, Costachescu M, Carsote M. The relationship between bone health status of post-menopausal women with non-functional adrenal tumours/mild autonomous cortisol secretion and their baseline morning adrenocorticotrophic level. *Diagnostics (Basel).* 2026;16(2):180. doi:10.3390/diagnostics16020180.
12. **Trandafir AI**, Carsote M, Costachescu M, Sima OC, Florescu AF. Mineral Metabolism Assays, Central DXA, and Fracture Risk Probabilities in Menopausal Patients with Non-Functional Adrenal Tumours with/Without Mild Autonomous Cortisol Secretion: Does the Presence of Unilateral Versus Bilateral Tumours Matter? *Life (Basel).* 2025;15(10):1639. doi:10.3390/life15101639.
13. Stanciu M, Sima OC, Costachescu M, Valea A, Nistor C, **Trandafir AI**, Tanasescu D, Nistor TVI, Ciobica ML, Carsote M. Assessment of the 10-Year Probability of Fracture Using Femoral Neck (FRAX) and Lumbar BMD (FRAXplus) in Menopausal Women

- with Non-Functioning Adrenal Tumours: Where We Stand Today (A Study-Focused Analysis). *J Clin Med*. 2025;14(7):2302. doi:10.3390/jcm14072302.
14. **Trandafir AI**, Stanciu M, Valea A, Sima OC, Nistor C, Iliescu MG, Ciobanu I, Popa FL, Carsote M. Mineral metabolism assays and osteoporotic fracture risk evaluation in menopausal population diagnosed with adrenal incidentalomas: a sub-analysis of PRECES study. *Balneo and PRM Research Journal*. 2024;15(2):692. doi:10.12680/balneo.2024.692.
 15. **Trandafir AI**, Sima OC, Manda D, Costachescu M, Cumpata V, Valea A, Schipor SV, Nistor C, Popescu A, Preda EM, Carsote M. Musculoskeletal Assessment in Patients with Adrenal Incidentalomas: Should We Integrate the Trabecular Bone Score and/or Circulating Irisin? *Diagnostics (Basel)*. 2026;16(5):761. doi:10.3390/diagnostics16050761.
 16. **Trandafir A**. Bone profile in postmenopausal women with adrenal tumours according to cortisol secretion status: a cross-sectional study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 16-19 2026 April, Prague, Czech Republic. Abstract book (page 266; poster number P287) <https://www.wco-iof-esceo.org/programme>
 17. **Trandafir A**. Bone health outcome following adrenalectomy versus conservative management in 119 postmenopausal women with non-functional adrenal tumours. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 16-19 2026 April, Prague, Czech Republic. Abstract book (page 263; poster number P283) <https://www.wco-iof-esceo.org/programme>
 18. <https://www.fraxplus.org/> (free access)
 19. <https://www.fraxplus.org/frax-plus>
 20. Petramala L, Circosta F, Marino L, Palombi E, Costanzo ML, Servello A, Galardo G, Letizia C. Clinical Evaluation of Adrenal Incidentaloma: The Experience of a Referral Center. *Biomedicines*. 2024;12(8):1910. doi:10.3390/biomedicines12081910.
 21. Kim BJ, Kwak MK, Ahn SH, Kim JS, Lee SH, Koh JM. The association of cortisol and adrenal androgen with trabecular bone score in patients with adrenal incidentaloma with and without autonomous cortisol secretion. *Osteoporos Int*. 2018;29(10):2299-2307. doi:10.1007/s00198-018-4608-4.
 22. Ahn SH, Kim JH, Cho YY, Suh S, Kim BJ, Hong S, Lee SH, Koh JM, Song KH. The effects of cortisol and adrenal androgen on bone mass in Asians with and without subclinical hypercortisolism. *Osteoporos Int*. 2019;30(5):1059-1069. doi:10.1007/s00198-019-04871-5.
 23. Liu MS, Lou Y, Chen H, Wang YJ, Zhang ZW, Li P, Zhu DL. Performance of DHEAS as a Screening Test for Autonomous Cortisol Secretion in Adrenal Incidentalomas: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):e1789-e1796. doi:10.1210/clinem/dgac072.
 24. Eller-Vainicher C, Morelli V, Aresta C, Salcuni AS, Falchetti A, Carnevale V, Persani L, Scillitani A, Chiodini I. Defining Nonfunctioning Adrenal Adenomas on the Basis of the Occurrence of Hypocortisolism after Adrenalectomy. *J Endocr Soc*. 2020;4(8):bvaa079. doi:10.1210/jendso/bvaa079.
 25. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, Puglisi S, Terzolo M. Is Follow-up of Adrenal Incidentalomas Always Mandatory? *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020;35(1):26-35. doi:10.3803/EnM.2020.35.1.26.
 26. Glazer DI, Mayo-Smith WW. Management of incidental adrenal masses: an update. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(4):892-900. doi:10.1007/s00261-019-02149-2.
 27. Araujo-Castro M, Iturregui Guevara M, Calatayud Gutiérrez M, Parra Ramírez P, Gracia Gimeno P, Hanzu FA, Lamas Oliveira C. Practical guide on the initial evaluation, follow-up, and treatment of adrenal incidentalomas Adrenal Diseases Group of the

- Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(6):408-419. doi:10.1016/j.endinu.2020.03.002.
28. Vassiliadi DA, Partsalaki E, Tsagarakis S. Approach to patients with bilateral adrenal incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020;27(3):125-131. doi:10.1097/MED.0000000000000536.
 29. Maas M, Nassiri N, Bhanvadia S, Carmichael JD, Duddalwar V, Daneshmand S. Discrepancies in the Recommended Management of Adrenal Incidentalomas by Various Guidelines. *J Urol*. 2021;205(1):52-59. doi:10.1097/JU.0000000000001342.
 30. Savoie PH, Murez T, Fléchon A, Rocher L, Ferretti L, Morel-Journel N, Camparo P, Méjean A. French ccAFU guidelines - update 2020-2022: malignancy assessment of an adrenal incidentaloma. *Prog Urol*. 2020;30(12S):S331-S352. doi:10.1016/S1166-7087(20)30756-9.
 31. Almeida RR, Bizzo BC, Singh R, Andriole KP, Alkasab TK. Computer-assisted Reporting and Decision Support Increases Compliance with Follow-up Imaging and Hormonal Screening of Adrenal Incidentalomas. *Acad Radiol*. 2022;29(2):236-244. doi:10.1016/j.acra.2021.01.019.
 32. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJM, Fujita Y, Glüer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-8. doi:10.1002/jbmr.2734.
 33. Leslie WD, Binkley N, Goel H, Hans D, McCloskey EV. Trabecular Bone Score Vertebral Exclusions Affect Risk Classification and Treatment Recommendations: The Manitoba Bmd Registry. *J Clin Densitom*. 2023;26(3):101415. doi:10.1016/j.jocd.2023.101415.
 34. Pizza IC, Bongiorno A, Pedullà M, Albano D, Sconfienza LM, Messina C. DXA: New Concepts and Tools Beyond Bone Mineral Density. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2024;28(5):528-538. doi:10.1055/s-0044-1788579.
 35. Wang J, Liu S, Zhao Y, Naqvi SSZH, Duan R. The association between serum adipokines levels with senile osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1193181. doi:10.3389/fendo.2023.1193181.
 36. Biver E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, Cortet B. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2703-13. doi:10.1210/jc.2011-0047.
 37. Lee S, Kim JH, Jeon YK, Lee JS, Kim K, Hwang SK, Kim JH, Goh TS, Kim YH. Effect of adipokine and ghrelin levels on BMD and fracture risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1044039. doi:10.3389/fendo.2023.1044039.
 38. Zimowska M. Myokines as mediators of muscle communication – does muscle fiber type matter?. *Postepy Biochem*. 2025;71(4):301-312. doi:10.18388/pb.2021_629.
 39. Fuentes-Barría H, Aguilera-Eguía R, Alarcón-Rivera M, López-Soto O, Aristizabal-Hoyos JA, Roco-Videla Á, Caviades-Olmos M, Rojas-Gómez D. Exercise-Induced Molecular Adaptations in Chronic Non-Communicable Diseases-Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(24):12096. doi:10.3390/ijms262412096.
 40. Marmondi F, Ferrando V, Filipas L, Codella R, Ruggeri P, La Torre A, Faelli EL, Bonato M. Exercise-Induced Biomarker Modulation in Sarcopenia: From Inflamm-Aging to Muscle Regeneration. *Sports (Basel)*. 2025;13(12):444. doi:10.3390/sports13120444.

41. Lan T, Yan X, Li J, Gu H, Hou Q, He E, Yang Q. Irisin, the Myokine: Guardian and Mediator in Cardiovascular System. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2025;8(6):e70097. doi:10.1002/edm2.70097.
42. Vinolas H, Grouthier V, Mehse-Cetre N, Boisson A, Winzenrieth R, Schaefferbeke T, Mesguich C, Bordenave L, Tabarin A. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(2):148-154. doi:10.1111/cen.13743.
43. Yano C, Yokomoto-Umakoshi M, Fujita M, Umakoshi H, Yano S, Iwahashi N, Katsuhara S, Kaneko H, Ogata M, Fukumoto T, Terada E, Matsuda Y, Sakamoto R, Ogawa Y. Coexistence of bone and vascular disturbances in patients with endogenous glucocorticoid excess. *Bone Rep.* 2022;17:101610. doi: 10.1016/j.bonr.2022.101610.
44. Zavatta G, Di Dalmazi G. Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS) - Related Osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024;132(12):712-722. doi:10.1055/a-2329-5787.
45. Nakao H, Yokomoto-Umakoshi M, Nakatani K, Umakoshi H, Ogata M, Fukumoto T, Kaneko H, Iwahashi N, Fujita M, Ogasawara T, Matsuda Y, Sakamoto R, Izumi Y, Bamba T, Ogawa Y. Adrenal steroid metabolites and bone status in patients with adrenal incidentalomas and hypercortisolism. *EBioMedicine.* 2023;95:104733. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104733.
46. Can M, Kocabaş M, Karaköse M, Alsancak Y, Yerlikaya FH, Burgucu HC, Cordan I, Kadiyoran C, Kulaksızoğlu M, Karakurt F. New biomarkers to predict cardiovascular risk in patients with adrenal incidentaloma; irisin and nesfatin-1. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2022;18(2):150-155. doi:10.4183/aeb.2022.150.

Portofoliul lucrărilor științifice realizate în cadrul cercetării doctorale

1. Articole indexate WOS/Clarivate: criterii standard de doctorat

1. **Trandafir AI**, Sima OC, Manda D, Costachescu M, Cumpata V, Valea A, Schipor SV, Nistor C, Popescu A, Preda EM, Carsote M. Musculoskeletal Assessment in Patients with Adrenal Incidentalomas: Should We Integrate the Trabecular Bone Score and/or Circulating Irisin? *Diagnostics (Basel)*. 2026;16(5):761. (correspondence to Preda EM, Carsote M)
[doi:10.3390/diagnostics16050761](https://doi.org/10.3390/diagnostics16050761). PMID: 41828037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41828037/>
Impact factor = 3.3; Q1, PubMed index; first author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001714573000001>
2. **Trandafir AI**, Carsote M, Costachescu M, Sima OC, Florescu AF. Mineral Metabolism Assays, Central DXA, and Fracture Risk Probabilities in Menopausal Patients with Non-Functional Adrenal Tumours with/Without Mild Autonomous Cortisol Secretion: Does the Presence of Unilateral Versus Bilateral Tumours Matter? *Life (Basel)*. 2025;15(10):1639. (correspondence to Carsote M)
[doi:10.3390/life15101639](https://doi.org/10.3390/life15101639).
PMID:41157311.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41157311/>
Impact factor = 3.4; Q1, PubMed index; first author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001604585200001>
3. **Trandafir AI**, Sima OC, Ionovici N, Manda D, Costachescu M, Carsote M. The relationship between bone health status of post-menopausal women with non-functional adrenal tumours/mild autonomous cortisol secretion and their baseline morning adrenocorticotrophic level. *Diagnostics (Basel)*. 2026;16(2):180. (correspondence to Ionovici N)
[doi:10.3390/diagnostics16020180](https://doi.org/10.3390/diagnostics16020180). PMID:41594157.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41594157/>
Impact factor = 3.3; Q1; PubMed index; first author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001672747300001>
4. Stanciu M, Sima OC, Costachescu M, Valea A, Nistor C, **Trandafir AI**, Tanasescu D, Nistor TVI, Ciobica ML, Carsote M. Assessment of the 10-Year Probability of Fracture Using Femoral Neck (FRAX) and Lumbar BMD (FRAXplus) in Menopausal Women with Non-Functioning Adrenal Tumours: Where We Stand Today (A Study-Focused Analysis). *J Clin Med*. 2025;14(7):2302. (correspondence to Valea A, Nistor C, **Trandafir AI**)
[doi:10.3390/jcm14072302](https://doi.org/10.3390/jcm14072302).
PMID: 40217753.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11989433/pdf/jcm-14-02302.pdf>
Impact factor = 2.9; Q1; PubMed index; correspondent author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001464518700001>
5. **Trandafir AI**, Carsote M. Dexamethasone Suppression Testing in Patients with Adrenal Incidentalomas with/Without Mild Autonomous Cortisol Secretion: Spectrum of Cortisol

- Cutoffs and Additional Assays (An Updated Analysis). *Biomedicines*. 2025;13(9):2169. (correspondence to **Trandafir AI**, Carsote M)
[doi:10.3390/biomedicines13092169](https://doi.org/10.3390/biomedicines13092169).
 PMID: 41007734.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12467119/>
 Impact factor = 3.9; Q1; PubMed index; first author and correspondent author
 WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001581846300001>
6. **Trandafir AI**, Carsote M, Florescu AF. An Analysis of Post-Adrenalectomy Dynamics in MACS (Mild Autonomous Cortisol Secretion)-Positive Adrenal Tumours: The Biomarkers and Clinical Impact. *J Clin Med*. 2025;14(15):5217. (correspondence to Carsote M)
[doi:10.3390/jcm14155217](https://doi.org/10.3390/jcm14155217).
 PMID: 40806839.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12347941/pdf/jcm-14-05217.pdf>
 Impact factor = 2.9; Q; PubMed index; first author
 WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001551427600001>
 7. **Trandafir AI**, Stanciu M, Valea A, Sima OC, Nistor C, Iliescu MG, Ciobanu I, Popa FL, Carsote M. Mineral metabolism assays and osteoporotic fracture risk evaluation in menopausal population diagnosed with adrenal incidentalomas: a sub-analysis of PRECES study. *Balneo and PRM Research Journal*. 2024;15(2):692. (correspondence to Nistor C, Iliescu MG, Ciobanu I)
[doi:10.12680/balneo.2024.692](https://doi.org/10.12680/balneo.2024.692).
<https://bioclima.ro/Balneo692.pdf>
 Impact factor = 1.1; Q3; first author
 WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001268347000013>
 8. **Trandafir AI**, Ghemigian A, Ciobica ML, Nistor C, Gurzun MM, Nistor TVI, Petrova E, Carsote M. Diabetes Mellitus in Non-Functioning Adrenal Incidentalomas: Analysis of the Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS) Impact on Glucose Profile. *Biomedicines*. 2024;12(7):1606. (correspondence to Ciobica ML, Nistor C)
[doi:10.3390/biomedicines12071606](https://doi.org/10.3390/biomedicines12071606).
 PMID: 39062179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11274780/pdf/biomedicines-12-01606.pdf>
 Impact factor = 3.9; Q1; PubMed index; first author
 WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001276495000001>
 9. **Trandafir AI**, Sima OC, Gheorghe AM, Ciuche A, Cucu AP, Nistor C, Carsote M. Trabecular Bone Score (TBS) in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Review. *J Clin Med*. 2023;12(23):7399. (correspondence to Nistor C)
[doi:10.3390/jcm12237399](https://doi.org/10.3390/jcm12237399).
 PMID:38068450.
<https://www.mdpi.com/2077-0383/12/23/7399>
 Impact factor = 3; Q1; PubMed index; first author
 WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001116654600001>

10. **Trandafir AI**, Stanciu M, Albu SE, Stoian VR, Ciofu I, Persu C, Nistor C, Carsote M. Management of Adrenal Cortical Adenomas: Assessment of Bone Status in Patients with (Non-Functioning) Adrenal Incidentalomas. J Clin Med. 2023;12(13):4244. (correspondence to **Trandafir AI**, Stanciu M)
[doi:10.3390/jcm12134244](https://doi.org/10.3390/jcm12134244).
[PMID:37445279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37445279/).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10342680/pdf/jcm-12-04244.pdf>
Impact factor = 3; Q1; PubMed index; first author and correspondent author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001030080000001>

2. Alte lucrări științifice realizate în perioada studiilor doctorale (selectiv)

Articole indexate în WOS/Clarivate

1. **Trandafir AI**, Gheorghe AM, Sima OC, Ciuche A, Petrova E, Nistor C, Carsote M. Cross-Disciplinary Approach of Adrenal Tumours: Insights into Primary Aldosteronism-Related Mineral Metabolism Status and Osteoporotic Fracture Risk. Int J Mol Sci. 2023;24(24):17338. (correspondence to Gheorghe AM, Nistor C)
[doi:10.3390/ijms242417338](https://doi.org/10.3390/ijms242417338).
[PMID:38139166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38139166/).
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10743397/pdf/ijms-24-17338.pdf>
Impact factor = 4.9; Q1; PubMed index; first author
WOS profile:
<https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:001130712500001>

Prezentări de postere la conferințe/congrese internaționale

1. **Trandafir A**. Bone health outcome following adrenalectomy versus conservative management in 119 postmenopausal women with non-functional adrenal tumours. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 16-19 2026 April, Prague, Czech Republic. Abstract book (page 263; poster number P283) <https://www.wco-iof-esceo.org/programme>
2. **Trandafir A**. Bone profile in postmenopausal women with adrenal tumours according to cortisol secretion status: a cross-sectional study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 16-19 2026 April, Prague, Czech Republic. Abstract book (page 266; poster number P287) <https://www.wco-iof-esceo.org/programme>
3. **Trandafir AI**, Carsote M. Bone health assessment in menopausal women with adrenal incidentalomas: a single Balkan country experience. The 38th Balkan Medical Week, organized by The Romanian National Section of the Balkan Medical Union, 5-6 June 2025, Bucharest, Romania. <https://umbalk.org/wp-content/uploads/2025/06/PROGRAM-CONGRES-pentru-website-3.pdf>. Abstract book in Archives of The Balkan Medical Union, The Official Journal of the Balkan Medical Union. New Series. June 2025; Volume 60, Supplement 1: page S40-S41 (E4). ISSN 1584-9244 (print), ISSN-L 1584-9244, 2558-815X (online) <https://umbalk.org/>
4. **Trandafir AI**, Sima OC, Nistor C, Dumitrascu A, Costachescu M, Petrova E. Beyond back pain: mild autonomous cortisol secretion complicated with vertebral fractures. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 10-13 2025 April, Rome, Italy. Abstract book (page 589; poster number P893) [WCO25-AbstractBook.pdf](#)
5. **Trandafir AI**, Petrova E, Gheorghe AM, Sima OC, Dumitrascu A. Bilateral nodular adrenocortical disease and decision making for antiosteoporotic medication. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-

ESCEO), 11-14 2024 April, London, United Kingdom. Abstract book (page 245; poster number P267) [WCO24-AbstractBook.pdf](#)

6. **Trandafir AI**, Gheorghe AM, Sima OC, Rentea ED, Nistor C, Bugala NM, Diaconu OA, Scrieciu M. Premature ovarian failure and osteoporosis. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO), 4-7 2023 May, Barcelona, Spain. Abstract book (page 243; poster number P266) [WCO23-AbstractBook.pdf](#)

Prezentări de postere și comunicări orale la conferințe/congrese naționale

1. **Trandafir AI**, Petrova E, Carsote M. Osteoporoza in contextul secretiei autonome de cortizol (MACS) si al hiperparatiroidismului primar. Al 33-lea Congres National al Societatii Romane de Endocrinologie. Stiinta, Colaborare si Dezvoltare. 29 June-2 July 2025, Timisoara, Romania. Volum de rezumate (pdf). pag 204-207 (PP73) [www.sre.ro](#).
2. Gheorghe AM, Manda D, Loghin-Oprea N, Schipor SV, Cumpata V, Voicu G, **Trandafir AI**, Sima OC, Popescu A, Costahescu M, Petrova E, Suveica L, Carsote M. Correlations in the clinical approach of circulating irisin: a clinical study in postmenopausal women. The 27th National Symposium of Psychoneuroendocrinology, organized by Romanian Society of Psychoneuroendocrinology in partnership with “Stefan cel Mare” University of Suceava & the Academy of Medical Sciences, “Behavioural Implications of Neuroendocrine Disorders”, 9-10 October 2025, Suceava, Romania <https://neuroendocrinologie.ro/>
3. **Trandafir AI**, Dumitrascu A, Nistor C, Petrova E, Voicu G, Chirita C, Carsote M, Ghemigian A. Bilateral sporadic nodular adrenocortical disease: does trabecular bone score serve a reflection of mild autonomous cortisol secretion? The 31st National Congress of the Romanian Society of Endocrinology. 25-28 June 2023, Oradea, Romania. Abstract book. PO66: 171-172. <https://www.sre.ro/2023-congresul-national-de-endocrinologie-program/>
4. **Trandafir AI**, Dumitrascu A, Voicu G, Nistor CE, Petrova E, Ghemigian A, Carsote M. Statusul osos in tumorile adrenale nefunctionale. Al XVI-lea Congres al Asociatiei de Endocrinologie Clinica din Romania (AECR) „Patologia tumorală, autoimuna si enzimatica in endocrinologie”, 5 Septembrie 2023, Eforie Nord, Romania <https://www.aecr.ro/>

Premii

1. **ESCEO-IOF Young Investigator Award** on behalf of International Osteoporosis Foundation (IOF) and European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), awarded at World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO 2026 Prague (signed award certificate by Professor Nicholas C. Harvey and Professor Jean-Yves Reginster as co-Presidents)
2. **“Professor Dr. Rodica Dascalu” Award** on behalf of AECR (Association of Clinical Endocrinology in Romania), awarded at The XVIth Congress of AECR, 3-5 September 2023, Eforie Nord, Romania for the oral presentation of the scientific work “Bone status in non-functioning adrenal tumours”