

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "VICTOR BABEȘ"  
DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VII – SECȚIA DE  
GASTROENTEROLOGIE ȘI  
HEPATOLOGIE

**ABSTRACT**  
**METABOLOMICA ÎN PREDICȚIA**  
**PANCREATITEI ACUTE**

**GRETA MARIA DANCU**  
TEZA DE DOCTORAT

Coordonator științific  
**PROF. UNIV. DR. ALINA POPESCU**  
**Timișoara**  
**2024**

Pancreatita acută (PA) contribuie semnificativ atât la morbiditate, cât și la mortalitate. Estimările globale indică o rată de incidență de 33,74 cazuri (interval de încredere 95%: 23,33-48,81) la 100.000 de ani-persoană, cu o rată a mortalității de 1,60 (interval de încredere 95%: 0,85-1,58) la 100.000 de ani-persoană atribuite AP [1]. Incidența globală a pancreatitei acute este în creștere, ceea ce duce la o presiune tot mai mare asupra sistemelor de sănătate [2]. În ultimele decenii, managementul pancreatitei acute a evoluat într-o abordare mai personalizată, multidisciplinară, cu contribuții semnificative din strategiile de tratament endoscopic, radiologic și chirurgical [2].

Pancreatita acută (PA) poate varia în severitate, variind de la forme ușoare la moderat-severe sau severe [9]. AP ușoară nu implică complicații locale sau sistemice majore. Cu toate acestea, aproximativ 20% dintre pacienți prezintă o formă mai severă a bolii, care este legată de complicații locale substanțiale, cum ar fi necroza și duce adesea la leziuni sistemice din cauza inflamației pe scară largă [3]. Atât din perspectiva triajului, cât și a prognosticului, prezicerea debutului insuficienței persistente de organ (OF) la pacienții care se prezintă la spital devreme este crucială [3]. Este bine stabilit că pacienții care se confruntă cu episoade severe obțin avantaje semnificative de la intervenția timpurie într-o unitate de terapie intensivă [4]. În ciuda disponibilității diferitelor linii directe și sisteme de notare, există o inconsecvență semnificativă în diagnosticarea și gestionarea acestei afecțiuni. În plus, puțini medici sunt bine versați în instrumentele de stratificare a riscului, ceea ce face ca evaluarea severității bolii să fie o provocare clinică persistentă. Predicția AP severă se bazează în primul rând pe mai multe scoruri clinice, cum ar fi APACHE II (Fiziologia acută și evaluarea sănătății cronice II) și BISAP (Indicele de severitate la pat în pancreatita acută), care sunt multifactoriale și oarecum greoaie de aplicat [4, 5].

Markerii de prognostic unici, cum ar fi proteina C-reactivă și IL-6, sunt, de asemenea, utilizați datorită sensibilității lor [6]. Triajul eficient este crucial, deoarece poate preveni trimerile inutile și evitabile de la centrele de asistență medicală primară sau secundară, reducând nevoile de monitorizare și costurile generale de spitalizare [7,8]. În schimb, prezicerea exactă a severității AP este vitală pentru optimizarea strategiilor de tratament. Un studiu recent a demonstrat beneficiile administrării agresive de lichide în AP ușoară [8], dar aceste constatări

pot să nu fie aplicabile cazurilor severe de AP, unde evenimentele sistemice care duc la insuficiență de organ se pot dezvolta rapid. În astfel de cazuri, terapia excesivă cu fluide ar putea agrava starea clinică, în special la cei cu risc de insuficiență respiratorie și renală [7]. Este important de reținut că la pacienții cu leziuni sistemice, mecanismele homeostatice normale sunt perturbate din cauza unor probleme precum permeabilitatea vasculară crescută, afectând capacitatea lor de a gestiona fluide suplimentare, spre deosebire de cei cu AP ușoară [8].

### **Încadrarea subiectului în cadrul eforturilor de cercetare**

Această teză se aliniază cu eforturile internaționale și naționale în curs de desfășurare pentru a îmbunătăți înțelegerea și gestionarea pancreatitei acute. Contribuie la eforturile globale de a dezvolta instrumente mai eficiente pentru stratificarea timpurie a riscului și predicția severității, care sunt cruciale pentru optimizarea îngrijirii pacienților și îmbunătățirea rezultatelor. Mai mult, cercetarea aprofundează mecanismele fiziopatologice și metabolice care stau la baza PA, cu scopul de a descoperi noi perspective care ar putea deschide calea pentru abordări diagnostice și terapeutice inovatoare. Teza se bazează pe fundația studiilor anterioare, integrând descoperirile și metodologiile acestora, în timp ce se străduiește să adauge noi cunoștințe și perspective acestui domeniu dinamic și în evoluție.

### **Obiective științifice**

*Obiectivele științifice ale acestei teze sunt multifacetate, fiecare contribuind la o înțelegere mai cuprinzătoare a AP și a managementului său.*

**Evaluarea markerilor de prognostic și a sistemelor de scoring:** *teza își propune să compare riguros eficacitatea markerilor de laborator ușor disponibili (NLR, PLR, BUN, creatinină, CRP) și a sistemului de notare BISAP stabilit în prezicerea severității și mortalității PA, în special în primele 48 de ore critice de la internare [9]. Scopul este de a identifica cei mai fiabili și accesibili predictorii care pot facilita stratificarea timpurie a riscului și pot ghida intervențiile în timp util, ducând în cele din urmă la rezultate îmbunătățite ale pacienților și la reducerea mortalității [9].*

**Caracterizarea pancreatitei acute induse de hipertrigliceridemie (HTGAP):** *Teza urmărește să investigheze în mod cuprinzător caracteristicile și rezultatele specifice ale HTGAP, contrastându-le cu PA care rezultă din alte etiologii. Aceasta include identificarea biomarkerilor*

*diferiți și a factorilor de risc asociați cu severitatea HTGAP, care ar putea permite dezvoltarea unor strategii de tratament personalizate și ar putea reduce povara complicațiilor asociate cu această formă specifică de AP [10].*

**Explorarea profilului metabolomic al AP:** Teza folosește o nouă modalitate pentru o abordare bazată pe metabolomică de a identifica potențiali biomarkeri de diagnostic pentru AP și de a face diferența între formele sale biliare (BAP) și induse de alcool (AAP) [11]. Scopul este de a contribui la dezvoltarea strategiilor personalizate de diagnostic și tratament, permițând clinicienilor să ia decizii mai informate pe baza profilului metabolic specific al fiecărui pacient, ceea ce poate duce la intervenții mai țintite și mai eficiente [11].

**Investigarea modificărilor metabolice în PA:** Teza își propune să aprofundeze peisajul metabolic complex al AP, cu un accent deosebit pe modificările claselor lipidice și metaboliților. Prin dezvoltarea complexității metabolice a bolii, cercetarea încearcă să obțină o perspectivă mai profundă asupra fiziopatologiei sale, să identifice potențiale ținte terapeutice și să contribuie la dezvoltarea de noi strategii de tratament care vizează atenuarea inflamației, a leziunilor tisulare și a disfuncțiilor organelor [11].

#### Prezentarea conținutului tezei

Această teză este structurată în trei studii interconectate, fiecare contribuind cu o perspectivă unică la înțelegerea mai largă a AP.

Primul studiu pune bazele prin compararea diferiților markeri de laborator ușor disponibili și a sistemului de notare BISAP în prezicerea severității și mortalității AP. Scopul său este de a identifica cei mai fiabili și accesibili predictorii pentru stratificarea timpurie a riscului [9].

Al doilea studiu se bazează pe această fundație, concentrându-se în mod special pe HTGAP, o formă distinctă de AP asociată cu hipertrigliceridemia. Investighează caracteristicile și rezultatele unice ale HTGAP, comparându-le cu AP ale altor etiologii și explorând biomarkeri specifici pentru această afecțiune [10].

Cel de-al treilea studiu aprofundează bazele metabolice ale PA, folosind o abordare metabolomică pentru a identifica potențialii biomarkeri de diagnostic și a face diferența între BAP și AAP. Acest studiu

face legătura dintre prezentarea clinică și modificările biochimice, oferind o înțelegere mai profundă a fiziopatologiei bolii [11].

Prin integrarea acestor perspective diverse, teza își propune să aducă o contribuție semnificativă în domeniul cercetării AP și al practicii clinice. Se străduiește să rafineze instrumentele pentru stratificarea timpurie a riscului, să îmbunătățească înțelegerea HTGAP ca entitate distinctă a bolii și să exploreze complexitatea metabolică a AP pentru a descoperi noi căi de diagnostic și terapeutice, ducând în cele din urmă la îmbunătățirea îngrijirii pacienților și a rezultatelor.

### **Partea specială**

#### **SCORUL BISAP, NLR, CRP SAU BUN: CARE MARKER PREZICE CEL MAI BINE REZULTATUL AP?**

**Obiectiv:** Obiectivul acestei lucrări a fost de a evalua utilitatea diferiților markeri de prognostic în prezicerea severității și a rezultatelor pancreatitei acute (PA). Studiul a comparat în mod specific capacitățile predictive ale scorului BISAP, raportul neutrofile-limfocite (NLR), proteina C reactivă (CRP), ureea din sânge (BUN) și alți markeri comuni pentru stratificarea timpurie și eficientă a riscului în AP.

**Metode.** Un studiu prospectiv a fost efectuat în perioada octombrie – noiembrie 2020, cu 216 pacienți incluși după aplicarea criteriilor de includere/excludere. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu pancreatită cronică, infecții precum colangită sau colecistită, femeile însărcinate și persoanele cu vârsta sub 18 ani. Probele de sânge au fost colectate la internare și la 48 de ore după internare. Analiza statistică, inclusiv analize multivariate și ale caracteristicilor de funcționare a receptorului (ROC), a fost utilizată pentru a evalua valoarea predictivă a fiecărui marker. Studiul a comparat pacienții cu AP ușor, moderat și sever pe baza Clasificării Atlanta revizuite.

#### **Rezultatele**

Dintre cei 216 pacienți incluși, au apărut o serie de constatări semnificative:

- Scor BISAP: Un scor BISAP mai mare de 2 a fost predictiv de AP sever (SAP), cu o arie sub curbă (ASC) de 0,67, o sensibilitate de 40% și o

specificitate de 91%. Deși specificitatea sa a fost ridicată, sensibilitatea a fost moderată, ceea ce înseamnă că BISAP a fost mai bun la excluderea cazurilor severe decât la identificarea lor.

- NLR și CRP: NLR la 48 de ore (NLR48H) și CRP la 48 de ore (CRP48H) s-au dovedit a fi cei mai preciși predictorii ai SAP. NLR48H a prezentat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 63%, în timp ce CRP48H a avut o sensibilitate de 71% și o specificitate de 88%. Combinarea CRP48H și NLR48H a dus la o ASC de 0,89, cu sensibilitate și specificitate de 68% și, respectiv, 92%.

- Creatinina: Nivelurile creatininei după 48 de ore (Creatinina48H) au fost asociate cu SAP, cu un ASC de 0,68, sensibilitate de 54% și specificitate de 82%. În special, o scădere a creatininei cu mai puțin de 0,3 mg/dl după 48 de ore a indicat SAP.

- Azot ureic din sânge (BUN): BUN a fost, de asemenea, predictiv pentru SAP, cu un nivel de BUN mai mare de 54 mg/dL având o sensibilitate de 28% și o specificitate de 90%. Când a fost analizat dinamic (modificarea BUN după 48 de ore), o scădere mai mică de 7 mg/dl a fost un predictor al SAP, cu o ASC de 0,67 și o sensibilitate de 53%.

- Lărgimea distribuției eritrocitelor (RDW): RDW s-a dovedit a fi un marker mai puțin fiabil, cu un ASC de doar 0,5, indicând nicio valoare predictivă pentru SAP.

- Glucoza și raportul trombocite-limfocite (PLR): glicemia și PLR au fost, de asemenea, evaluate. Nivelurile de glucoză mai mari de 166 mg/dl au avut un ASC de 0,6, o sensibilitate de 37% și o specificitate de 84%. PLR la 48 de ore (PLR48H) mai mare de 189 a avut un ASC de 0,5, cu specificitate moderată (90%), dar sensibilitate scăzută (29%).

Într-o analiză de regresie multivariată, CRP48H ( $p=0,004$ ) și NLR48H ( $p=0,003$ ) au fost asociate independent cu SAP. Studiul a arătat că o combinație de markeri a oferit o acuratețe predictivă mai bună decât orice marker individual.

Discuție: Constatările evidențiază importanța utilizării mai multor markeri pentru a îmbunătăți acuratețea predicțiilor de severitate AP. În timp ce BISAP rămâne un sistem de notare utilizat pe scară largă, adăugarea CRP și NLR îmbunătățește identificarea timpurie a cazurilor severe, în special în primele 48 de ore critice. Aceste rezultate sugerează

că integrarea markerilor individuali precum NLR și CRP cu sistemele tradiționale de scor poate îmbunătăți luarea deciziilor clinice și managementul pacienților.

## **PANCREATITA ACUTĂ INDUSĂ DE HIPERTRIGLICERIDEMIE: UN FENOTIP DIFERIT AL BOLII.**

**Obiectiv:** Studiul a avut ca scop investigarea caracteristicilor specifice și a rezultatelor pancreatitei acute induse de hipertrigliceridemie (HTGAP) în comparație cu alte forme de pancreatită acută (PA), cum ar fi PA biliară și indusă de alcool. Această cercetare a căutat să determine biomarkeri diferiți și factori de risc asociați cu severitatea și complicațiile HTGAP pentru a îmbunătăți managementul clinic și rezultatele pentru acest subgrup de pacienți.

**Metode:** Acest studiu prospectiv a inclus pacienți internați cu AP între octombrie și noiembrie 2020. Pacienții au fost diagnosticați pe baza Clasificării Atlanta revizuite. Criteriile de excludere au implicat pacienții cu infecție concomitentă cu SARS-CoV-2, prezentare târzie sau cei cu vârsta sub 18 ani. Un grup de control a fost inclus pentru comparație, format din persoane fără boli gastro-intestinale. Au fost înregistrate caracteristicile pacienților, inclusiv vârsta, sexul, markerii biochimici și severitatea AP.

**Rezultate:** Dintre cei 124 de pacienți incluși, 25 au avut HTGAP, restul fiind diagnosticați cu PA biliară sau indusă de alcool. În special, au prezentat o inflamație sistemică mai pronunțată și o frecvență mai mare a complicațiilor, inclusiv insuficiența organelor.

Studiul a constatat că nivelurile serice de trigliceride au fost semnificativ mai mari în grupul HTGAP și anumiți metaboliți lipidici, cum ar fi LPC (20:3) și DG (20:4), au fost modificați la acești pacienți. Analiza multivariată a arătat că acești metaboliți ar putea servi ca potențiali biomarkeri pentru a diferenția HTGAP de alte forme de AP.

**Rezultate semnificative statistic:**

1. Niveluri serice de trigliceride: Pacienții cu HTGAP au prezentat niveluri de trigliceride semnificativ mai mari decât cei cu AP biliar sau indus de alcool ( $p < 0,001$ ).

2. Severitatea bolii: O proporție mai mare de pacienți cu HTGAP (76%) au dezvoltat SAP comparativ cu PA biliară (19%) și indusă de alcool (0%) ( $p < 0,05$ ).

3. Biomarkeri: Mai mulți metaboliți lipidici, cum ar fi LPC (20:3), DG (20:4) și PE (14:0/14:0), s-au dovedit a fi semnificativ crescuți în HTGAP în comparație cu controlul, cu valori ale zonei sub curbă (ASC) care depășesc 0,8, sugerând potențialul lor ca markeri de diagnostic.

4. Ratele complicațiilor: Pacienții HTGAP au avut o rată semnificativ mai mare de complicații, inclusiv sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) și sindromul de disfuncție multi-organ (MODS), comparativ cu AP biliar și indus de alcool ( $p < 0,01$ ).

Discuție: HTGAP reprezintă o entitate clinică distinctă în cadrul PA, caracterizată prin inflamație sistemică severă și un risc mai mare de complicații. Profilul metabolic al pacienților cu HTGAP a dezvăluit modificări semnificative ale metabolismului lipidic, care ar putea fi utilizate pentru a identifica persoanele cu risc la începutul evoluției bolii. Aceste constatări sugerează că HTGAP necesită strategii de management adaptate pentru a atenua riscul ridicat de complicații.

Rezultatele studiului subliniază necesitatea unor investigații suplimentare asupra căilor metabolice implicate în HTGAP, deoarece acestea ar putea duce la dezvoltarea unor intervenții terapeutice mai țintite. Identificarea biomarkerilor lipidici este promițătoare pentru îmbunătățirea acurateței diagnosticului și ghidarea abordărilor de tratament personalizate pentru pacienții cu HTGAP.

Această cercetare oferă o bază pentru studii viitoare privind fundamentele metabolice ale HTGAP și impactul său potențial asupra rezultatelor clinice în pancreatita acută.

## **DEZVĂLUIREA MODIFICĂRILOR METABOLICE ÎN PANCREATITA ACUTĂ: O ABORDARE BAZATĂ PE METABOLOMICĂ PENTRU DIFERENȚIEREA ETIOLOGICĂ ȘI DESCOPERIREA BIOMARKERILOR ACUT.**

Obiectiv: Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a explora modificările metabolice asociate cu pancreatita acută (PA) și de a identifica potențialii biomarkeri folosind o abordare bazată pe



metabolomică. Această cercetare a avut ca scop special diferenția între pancreatita acută biliară (BAP) și pancreatita acută indusă de alcool (AAP), două dintre formele majore ale bolii.

**Metode:** Acest studiu prospectiv a fost efectuat pe pacienți internați cu PA în perioada octombrie-noiembrie 2020. Criteriile de includere au implicat adulți diagnosticați cu AP conform Clasificării Atlanta revizuite. Criteriile de excludere au inclus pacienții cu infecție concomitentă cu SARS-CoV-2 sau prezentare tardivă după debutul bolii. Un grup de control a inclus persoane fără boli gastro-intestinale. Datele clinice, inclusiv informații demografice și markeri biochimici, au fost colectate în momentul internării și în timpul urmăririi.

Au fost prelevate probe de sânge și procesate pentru analiză metabolomică. Studiul a folosit tehnici de analiză multivariată pentru a diferenția între cazurile de AP și controale și pentru a compara profilurile metabolice ale BAP și AAP.

**Rezultate:** Au fost incluși în total 34 de pacienți cu PA, cu un grup de control de 26 de subiecți. Analiza multivariată a evidențiat mai multe diferențe metabolice cheie între pacienții cu PA și martori, precum și între subtipurile BAP și AAP. Principalii metaboliți discriminatori au fost lisofosfatidilcolinele (LPC) și diacilglicerolii (DG), care au prezentat modificări semnificative în grupul AP.

1. Metaboliți care diferențiază AP de control: Mai mulți metaboliți lipidici, inclusiv LPC (20:3) și DG (20:4), au fost modificați semnificativ la pacienții cu AP comparativ cu controalele ( $p < 0,001$ ). Acești metaboliți au prezentat un potențial de diagnostic ridicat, cu valori de suprafață sub curbă (ASC) care depășesc 0,8, sugerând utilitatea lor ca biomarkeri pentru AP.

2. AP biliar vs indus de alcool: În compararea BAP și AAP, metaboliții cheie precum LPC (18:2) și PE (14:0/14:0) au fost identificați ca discriminatori semnificativi. BAP a fost asociat cu niveluri ridicate de derivați acilați ai acidului retinoic, în timp ce AAP a fost caracterizat de concentrații mai mari de fosfatidilcoline specifice și esteri ai acizilor grași.

3. Constatări semnificative statistic: Studiul a constatat că LPC (20:3) și DG (20:4) au fost cei mai importanți biomarkeri pentru diagnosticul AP, cu valori ASC de 0,9 și, respectiv, 0,89. În plus, LPC (18:2) și PE

(14:0/14:0) au fost semnificative în distincția dintre BAP și AAP, cu valori  $p$  sub 0,05.

Discuție: Rezultatele acestui studiu metabolomic oferă informații critice asupra modificărilor metabolice asociate cu PA, evidențiind metabolismul lipidic ca o cale cheie implicată în fiziopatologia bolii. Descoperirea LPC și DG ca biomarkeri semnificativi oferă căi promițătoare pentru îmbunătățirea diagnosticului precoce al AP și pentru distincția între subtipurile sale etiologice. Aceste rezultate sugerează că profilul metabolic ar putea fi integrat în practica clinică pentru a spori acuratețea diagnosticului și pentru a ghida strategiile de tratament personalizate pentru AP.

Mai mult, studiul subliniază potențialul metabolomicii de a descoperi noi ținte terapeutice prin identificarea căilor metabolice implicate în PA. Modificările lipidomice observate în acest studiu, în special în nivelurile LPC și DG, ar putea duce la dezvoltarea de terapii țintite care vizează modularea metabolismului lipidic la pacienții cu AP. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a valida aceste descoperiri în cohorte mai mari și pentru a explora rolul mecanicist al acestor metaboliți în progresia AP.

În concluzie, acest studiu îmbunătățește înțelegerea bazelor metabolice ale AP și oferă o bază solidă pentru cercetările viitoare în dezvoltarea instrumentelor de diagnostic și terapeutice bazate pe metabolomică pentru gestionarea pancreatitei acute.

### **Contribuții originale**

Teza prezintă mai multe contribuții originale în domeniul cercetării AP:

Instrumente de prognostic îmbunătățite: integrarea NLR și BUN cu scorul BISAP oferă o abordare nouă, multidimensională, pentru prezicerea severității AP. Această contribuție este deosebit de valoroasă pentru stratificarea timpurie a riscului, permițând luarea deciziilor clinice mai precise în faza acută a bolii.

Recunoașterea HTGAP ca entitate clinică distinctă: prin caracterizarea caracteristicilor unice ale HTGAP, această cercetare evidențiază necesitatea unor protocoale de tratament specializate pentru pacienții cu acest subtip de AP. Identificarea biomarkerilor specifici și a factorilor de risc asociați cu severitatea HTGAP reprezintă un progres semnificativ în managementul personalizat al AP.

Perspectivă metabolomică în fiziopatologia AP: aplicarea metabolomicii pentru a diferenția între BAP și AAP introduce o nouă dimensiune în peisajul diagnostic și terapeutic al AP. Identificarea biomarkerilor lipidici nu numai că îmbunătățește acuratețea diagnosticului, dar deschide și noi căi pentru terapii țintite care abordează perturbările metabolice subiacente în AP.

### **Probleme nerezolvate**

În timp ce cercetarea a oferit informații valoroase despre AP, rămân câteva probleme nerezolvate:

Rezultatele pe termen lung ale HTGAP: deși studiul aruncă lumină asupra fazei acute a HTGAP, rezultatele pe termen lung și potențialul de pancreatită cronică la acești pacienți rămân neclare. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a urmări progresia HTGAP și pentru a dezvolta strategii preventive.

Aplicarea mai largă a metabolomicii: constatările analizei metabolomică sunt promițătoare, dar aplicarea lor în practica clinică de rutină necesită o explorare suplimentară. În plus, scalabilitatea metabolomicii în diferite medii de asistență medicală, în special în medii cu resurse limitate, rămâne o provocare.

### **Direcții pentru cercetări viitoare**

Cercetarea efectuată în această teză pune bazele mai multor căi de explorare viitoare:

Extinderea validării markerilor de prognostic: studiile viitoare ar trebui să se concentreze pe validarea utilizării combinate a NLR, BUN și scorul BISAP în cohorte mai mari, multicentrice, pentru a stabili fiabilitatea acestora și pentru a integra aceste constatări în ghidurile clinice.

Studii longitudinale privind HTGAP: Cercetările ulterioare ar trebui să vizeze urmărirea rezultatelor pe termen lung ale pacienților cu HTGAP, investigând potențialul de pancreatită cronică și eficacitatea strategiilor preventive.

Metabolomica în practica clinică: Este nevoie de cercetări continue pentru a rafina tehnicile metabolomică pentru o aplicație clinică mai largă, explorând scalabilitatea și rentabilitatea lor în diferite medii de asistență medicală. În plus, integrarea metabolomicii cu alte abordări "omice" ar putea oferi o înțelegere mai cuprinzătoare a fiziopatologiei AP și ar putea duce la descoperirea de noi ținte terapeutice.

### **Rezumatul contribuțiilor personale**

Am constatat că NLR48h și CRP48h au fost asociate independent cu SAP, iar BUN a avut performanțe bune. Combinația dintre NLR48h și PCR48h a fost cea mai potrivită modalitate de a prezice SAP. Nivelul CRP este un bun marker predictiv pentru mortalitate. Markerii menționați mai sus evaluați la internare nu au fost superiori scorului BISAP în prezicerea SAP. Sugerăm utilizarea acestor teste de laborator simple și accesibile ca biomarkeri de prognostic la pacienții internați în secția de urgență cu AP pentru a selecta formele severe.

HTGAP a avut mai frecvent complicații locale comparativ cu formele non-HTGAP și, consecutiv, mai severe de AP, semnificative statistic doar pentru MSAP. Un sindrom inflamator mai sever părea să fie asociat cu această etiologie. Cei mai buni markeri predictivi pentru formele complicate de HTGAP au fost BUN48h și HT48h.

Analiza lipidomică din studiu introduce în peisajul metabolic al pancreatitei acute, dezvăluind modificări în mai multe clase lipidice și metaboliți. Cercetările viitoare ar putea adăuga și descoperi noi biomarkeri de diagnostic și strategii terapeutice, îmbunătățind gestionarea pancreatitei acute.

## LUCRĂRI PUBLICATE

1. **Dancu GM**, Popescu A, Sirli R, Danila M, Bende F, Tarta C, Sporea I. The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28121. doi: 10.1097/MD.00000000000028121. PMID: 34941057; PMCID: PMC8702250. IF 2021 – 1.817 Journal ISSN: 0025-7974
2. **Dancu, G.**; Bende, F.; Danila, M.; Sirli, R.; Popescu, A.; Tarta, C. Hypertriglyceridaemia-Induced Acute Pancreatitis: A Different Disease Phenotype. *Diagnostics* **2022**, *12*, 868. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040868>. IF 2022 – 3.6 Journal ISSN: 2075-4418
3. **Dancu G**, Tarta C, Socaciu C, Bende F, Danila M, Sirli R, Sporea I, Miutescu B, Popescu A. Unraveling the Metabolic Changes in Acute Pancreatitis: A Metabolomics-Based Approach for Etiological Differentiation and Acute Biomarker Discovery. *Biomolecules*. 2023 Oct 22;13(10):1558. doi: 10.3390/biom13101558. PMID: 37892240;

## References

1. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8. Epub 2016 Jun 28. PMID: 28404111.
2. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
3. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, Tandon RK. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):159-66. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00665-2. PMID: 15704050.
4. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege SS, Gorelick F, Hirota M, Windsor J, Lo SK, Freeman ML, Lerch MM, Tsuji Y, Melmed GY, Wassef W, Mayerle J. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1195-210. doi: 10.1097/MPA.0000000000000500. PMID: 26465949; PMCID: PMC4890478.
5. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074322; PMCID: PMC9454414.
6. Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, Archibugi L, Hegyi P, Papachristou GI, Pandanaboyana S, Maisonneuve P, Arcidiacono PG, de-Madaria E. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. *United European Gastroenterol J*. 2023 Nov;11(9):825-836. doi: 10.1002/ueg2.12464. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755341; PMCID: PMC10637128.
7. Crosignani A, Spina S, Marrazzo F, Cimbanassi S, Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Fumagalli R, Langer T. Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2022 Oct 17;12(1):98. doi: 10.1186/s13613-022-01072-y. Erratum in: *Ann Intensive Care*. 2023 Jun 14;13(1):51. doi: 10.1186/s13613-023-01149-2. PMID: 36251136; PMCID: PMC9576837.
8. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008-2023. doi:

- 10.1053/j.gastro.2018.12.041. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768987; PMCID: PMC6486861.
9. Dancu GM, Popescu A, Sirli R, Danila M, Bende F, Tarta C, Sporea I. The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28121. doi: 10.1097/MD.00000000000028121. PMID: 34941057; PMCID: PMC8702250.
  10. Dancu G, Bende F, Danila M, Sirli R, Popescu A, Tarta C. Hypertriglyceridaemia-Induced Acute Pancreatitis: A Different Disease Phenotype. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):868. doi: 10.3390/diagnostics12040868. PMID: 35453916; PMCID: PMC9028994.
  11. Dancu G, Tarta C, Socaciu C, Bende F, Danila M, Sirli R, Sporea I, Miutescu B, Popescu A. Unraveling the Metabolic Changes in Acute Pancreatitis: A Metabolomics-Based Approach for Etiological Differentiation and Acute Biomarker Discovery. *Biomolecules*. 2023 Oct 22;13(10):1558. doi: 10.3390/biom13101558. PMID: 37892240; PMCID: PMC10605849.

“VICTOR BABEȘ” UNIVERSITY OF MEDICINE AND  
PHARMACY FROM TIMISOARA  
FACULTY OF MEDICINE  
DEPARTMENT VII – GASTROENTEROLOGY AND  
HEPATOLOGY SECTION

**ABSTRACT**  
**METABOLOMICS IN THE PREDICTION OF**  
**ACUTE PANCREATITIS**

**GRETA MARIA DANCU**  
DOCTORAL THESIS

Scientific coordinator  
**PROF. UNIV. DR. ALINA POPESCU**  
**Timișoara**  
**2024**



Acute pancreatitis (AP) significantly contributes to both morbidity and mortality. Global estimates indicate an incidence rate of 33.74 cases (95% confidence interval: 23.33–48.81) per 100,000 person-years, with a mortality rate of 1.60 (95% confidence interval: 0.85–1.58) per 100,000 person-years attributed to AP [1]. The global incidence of acute pancreatitis is on the rise, leading to an escalating strain on healthcare systems [2]. In recent decades, the management of acute pancreatitis has evolved into a more personalized, multidisciplinary approach, with significant contributions from endoscopic, radiological, and surgical treatment strategies [2].

Acute pancreatitis (AP) can vary in severity, ranging from mild to moderate-severe or severe-forms [9]. Mild AP does not involve major local or systemic complications. However, around 20% of patients experience a more severe form of the disease, which is linked to substantial local complications such as necrosis and often results in systemic injury due to widespread inflammation [3]. From both triage and prognostic perspectives, predicting the onset of persistent organ failure (OF) in patients who present to the hospital early is crucial [3]. It is well established that patients experiencing severe episodes gain significant advantages from early intervention in an intensive care unit [4]. Despite the availability of various guidelines and scoring systems, there is significant inconsistency in diagnosing and managing this condition. Additionally, few physicians are well-versed in tools for risk stratification, making the assessment of disease severity a persistent clinical challenge. The prediction of severe AP primarily relies on several clinical scores, such as APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) and BISAP (Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis), which are multifactorial and somewhat cumbersome to apply [4, 5].

Single prognostic markers like C-reactive protein and IL-6 are also utilized due to their sensitivity [6]. Effective triage is crucial, as it can prevent unnecessary and avoidable referrals from primary or secondary care centers, reducing monitoring needs and overall hospitalization costs [7,8]. Conversely, accurately predicting the severity of AP is vital for optimizing treatment strategies. A recent trial demonstrated the benefits of aggressive fluid administration in mild AP [8], but these findings may not be applicable to severe AP cases, where systemic events leading to organ failure can develop rapidly. In such instances, excessive fluid therapy might worsen the clinical condition, particularly in those at risk of

respiratory and renal failure [7]. It is important to note that in patients with systemic injury, normal homeostatic mechanisms are disrupted due to issues like increased vascular permeability, impairing their ability to manage additional fluids, unlike those with mild AP [8].

### **Framing the topic within research efforts**

This thesis aligns with the ongoing international and national efforts to enhance the understanding and management of acute pancreatitis. It contributes to the global endeavors to develop more effective tools for early risk stratification and severity prediction, which are crucial for optimizing patient care and improving outcomes. Moreover, the research delves into the pathophysiological and metabolic mechanisms underlying AP, aiming to uncover novel insights that could pave the way for innovative diagnostic and therapeutic approaches. The thesis builds upon the foundation laid by previous studies, integrating their findings and methodologies while striving to add new knowledge and perspectives to this dynamic and evolving field.

### **Scientific Objectives**

*The scientific objectives of this thesis are multifaceted, each contributing to a more comprehensive understanding of AP and its management.*

**Evaluation of prognostic markers and scoring systems:** *the thesis aims to rigorously compare the effectiveness of readily available laboratory markers (NLR, PLR, BUN, creatinine, CRP) and the established BISAP scoring system in predicting the severity and mortality of AP, particularly within the critical first 48 hours of admission [9]. The goal is to identify the most reliable and accessible predictors that can facilitate early risk stratification and guide timely interventions, ultimately leading to improved patient outcomes and reduced mortality [9].*

**Characterization of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTGAP):** *The thesis seeks to comprehensively investigate the specific characteristics and outcomes of HTGAP, contrasting them with AP arising from other aetiologies. This includes identifying distinct biomarkers and risk factors associated with HTGAP severity, which could enable the development of tailored treatment strategies and potentially reduce the burden of complications associated with this specific form of AP [10].*

**Exploration of the metabolomic profile of AP:** *The thesis employs a new way for a metabolomics-based approach to identify potential diagnostic biomarkers for AP and differentiate between its biliary (BAP) and alcohol-induced (AAP) forms [11]. The goal is to contribute to the development of personalized diagnostic and treatment strategies, enabling clinicians to make more informed decisions based on the specific metabolic profile of each patient, potentially leading to more targeted and effective interventions [11].*

**Investigation of metabolic changes in AP:** *The thesis aims to delve into the complex metabolic landscape of AP, with a particular focus on alterations in lipid classes and metabolites. By unravelling the metabolic intricacies of the disease, the research seeks to gain deeper insights into its pathophysiology, identify potential therapeutic targets, and contribute to the development of novel treatment strategies aimed at mitigating inflammation, tissue injury, and organ dysfunction [11].*

#### Presentation of the thesis content

This thesis is structured into three interconnected studies, each contributing a unique perspective to the broader understanding of AP.

The first study lays the groundwork by comparing various readily available laboratory markers and the BISAP scoring system in predicting AP severity and mortality. It aims to identify the most reliable and accessible predictors for early risk stratification [9].

The second study builds upon this foundation by focusing specifically on HTGAP, a distinct form of AP associated with hypertriglyceridemia. It investigates the unique characteristics and outcomes of HTGAP, comparing them to AP of other etiologies and exploring specific biomarkers for this condition [10].

The third study delves into the metabolic underpinnings of AP, employing a metabolomics approach to identify potential diagnostic biomarkers and differentiate between BAP and AAP. This study bridges the gap between clinical presentation and biochemical alterations, offering a deeper understanding of the disease's pathophysiology [11].

By integrating these diverse perspectives, the thesis aims to make a significant contribution to the field of AP research and clinical practice. It strives to refine the tools for early risk stratification, enhance the understanding of HTGAP as a distinct disease entity, and explore the

metabolic intricacies of AP to uncover novel diagnostic and therapeutic avenues, ultimately leading to improved patient care and outcomes.

### **Special part**

#### **THE BISAP SCORE, NLR, CRP, OR BUN: WHICH MARKER PREDICTS BEST THE OUTCOME OF AP?**

**Objective:** The objective of this paper was to assess the utility of various prognostic markers in predicting the severity and outcomes of acute pancreatitis (AP). The study specifically compared the predictive capabilities of the BISAP score, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), blood urea nitrogen (BUN), and other common markers for early and effective risk stratification in AP. Additionally, the study explored the metabolic changes associated with AP through a metabolomics approach, aiming to identify specific biomarkers for different forms of AP.

**Methods.** A prospective study was conducted between October and November 2020, with 216 patients included after applying inclusion/exclusion criteria. Patients diagnosed with chronic pancreatitis, infections such as cholangitis or cholecystitis, pregnant women, and individuals under the age of 18 were excluded. Blood samples were collected at admission and 48 hours post-admission. Statistical analysis, including multivariate and receiver operating characteristic (ROC) analyses, was used to assess the predictive value of each marker. The study compared patients with mild, moderate, and severe AP based on the Revised Atlanta Classification.

### **Results**

Among the 216 patients included, a number of significant findings emerged:

- **BISAP Score:** A BISAP score greater than 2 was predictive of severe AP (SAP), with an area under the curve (AUC) of 0.67, a sensitivity of 40%, and specificity of 91%. While its specificity was high, the sensitivity was moderate, meaning that BISAP was better at ruling out severe cases than identifying them.

- NLR and CRP: NLR at 48 hours (NLR48H) and CRP at 48 hours (CRP48H) were found to be the most accurate predictors of SAP. NLR48H showed a sensitivity of 100% and specificity of 63%, while CRP48H had a sensitivity of 71% and specificity of 88%. Combining CRP48H and NLR48H resulted in an AUC of 0.89, with sensitivity and specificity of 68% and 92%, respectively.

- Creatinine: Creatinine levels after 48 hours (Creatinine48H) were associated with SAP, with an AUC of 0.68, sensitivity of 54%, and specificity of 82%. In particular, a drop in creatinine by less than 0.3 mg/dL after 48 hours was indicative of SAP.

- Blood Urea Nitrogen (BUN): BUN was also predictive of SAP, with a BUN level greater than 54 mg/dL having a sensitivity of 28% and specificity of 90%. When analyzed dynamically (BUN change after 48 hours), a decrease of less than 7 mg/dL was a predictor of SAP, with an AUC of 0.67 and a sensitivity of 53%.

- Red Cell Distribution Width (RDW): RDW was found to be a less reliable marker, with an AUC of only 0.5, indicating no predictive value for SAP.

- Glucose and platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR): blood glucose and PLR were also evaluated. Glucose levels greater than 166 mg/dL had an AUC of 0.6, sensitivity of 37%, and specificity of 84%. PLR at 48 hours (PLR48H) greater than 189 had an AUC of 0.5, with moderate specificity (90%) but low sensitivity (29%).

In a multivariate regression analysis, CRP48H ( $p=0.004$ ) and NLR48H ( $p=0.003$ ) were independently associated with SAP. The study showed that a combination of markers provided better predictive accuracy than any single marker.

Discussion: The findings highlight the importance of using multiple markers to improve the accuracy of AP severity predictions. While BISAP remains a widely used scoring system, the addition of CRP and NLR improves early identification of severe cases, particularly in the critical first 48 hours. These results suggest that integrating individual markers like NLR and CRP with traditional scoring systems can enhance clinical decision-making and patient management.

**HYPERTRIGLYCERIDEMIA-INDUCED ACUTE PANCREATITIS: A DIFFERENT DISEASE PHENOTYPE.**

**Objective:** The study aimed to investigate the specific characteristics and outcomes of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis (HTGAP) compared to other forms of acute pancreatitis (AP), such as biliary and alcohol-induced AP. This research sought to determine distinct biomarkers and risk factors associated with the severity and complications of HTGAP to improve clinical management and outcomes for this subgroup of patients.

**Methods:** This prospective study included patients admitted with AP between October and November 2020. Patients were diagnosed based on the Revised Atlanta Classification. Exclusion criteria involved patients with concomitant SARS-CoV-2 infection, late presentation, or those under 18 years of age. A control group was included for comparison, consisting of individuals without gastrointestinal diseases. The characteristics of patients, including age, gender, biochemical markers, and AP severity, were recorded.

**Results:** Of the 124 patients included, 25 had HTGAP, with the remainder diagnosed with biliary or alcohol-induced AP. HTGAP patients presented with a significantly higher incidence of severe AP (SAP) compared to other groups. Notably, they exhibited more pronounced systemic inflammation and a higher frequency of complications, including organ failure.

The study found that serum triglyceride levels were significantly higher in the HTGAP group, and certain lipid metabolites, such as LPC (20:3) and DG (20:4), were altered in these patients. Multivariate analysis revealed that these metabolites could serve as potential biomarkers to differentiate HTGAP from other forms of AP.

#### Statistically Significant Results:

1. **Serum Triglyceride Levels:** HTGAP patients exhibited triglyceride levels significantly higher than those with biliary or alcohol-induced AP ( $p < 0.001$ ).
2. **Severity of Disease:** A higher proportion of HTGAP patients (76%) developed SAP compared to biliary (19%) and alcohol-induced AP (0%) ( $p < 0.05$ ).
3. **Biomarkers:** Several lipid metabolites, such as LPC (20:3), DG (20:4), and PE (14:0/14:0), were found to be significantly elevated in HTGAP

compared to controls, with area under the curve (AUC) values exceeding 0.8, suggesting their potential as diagnostic markers.

4. Complication Rates: HTGAP patients had a significantly higher rate of complications, including systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and multi-organ dysfunction syndrome (MODS), compared to biliary and alcohol-induced AP ( $p < 0.01$ ).

Discussion: HTGAP represents a distinct clinical entity within AP, characterized by severe systemic inflammation and a higher risk of complications. The metabolic profile of HTGAP patients revealed significant alterations in lipid metabolism, which could be leveraged to identify at-risk individuals early in the disease course. These findings suggest that HTGAP requires tailored management strategies to mitigate the high risk of complications.

The study's results underscore the need for further investigation into the metabolic pathways involved in HTGAP, as these could lead to the development of more targeted therapeutic interventions. The identification of lipid biomarkers holds promise for improving diagnostic accuracy and guiding personalized treatment approaches for patients with HTGAP.

This research provides a foundation for future studies on the metabolic underpinnings of HTGAP and its potential impact on clinical outcomes in acute pancreatitis.

## **UNRAVELING THE METABOLIC CHANGES IN ACUTE PANCREATITIS: A METABOLOMICS-BASED APPROACH FOR ETIOLOGICAL DIFFERENTIATION AND ACUTE BIOMARKER DISCOVERY.**

Objective: The primary objective of this study was to explore the metabolic changes associated with acute pancreatitis (AP) and to identify potential biomarkers using a metabolomics-based approach. This research specifically aimed to differentiate between biliary acute pancreatitis (BAP) and alcohol-induced acute pancreatitis (AAP), two of the major forms of the disease.

Methods: This prospective study was conducted on patients admitted with AP between October and November 2020. Inclusion criteria involved

adults diagnosed with AP according to the Revised Atlanta Classification. Exclusion criteria included patients with concurrent SARS-CoV-2 infection or late presentation after the onset of the disease. A control group comprised individuals without gastrointestinal diseases. Clinical data, including demographic information and biochemical markers, were collected at the time of admission and during follow-up.

Blood samples were taken and processed for metabolomic analysis. The study used multivariate analysis techniques to differentiate between AP cases and controls and to compare the metabolic profiles of BAP and AAP.

Results: A total of 34 patients with AP were included, with a control group of 26 subjects. Multivariate analysis revealed several key metabolic differences between AP patients and controls, as well as between the BAP and AAP subtypes. The top discriminating metabolites were lysophosphatidylcholines (LPC) and diacylglycerols (DG), which showed significant alterations in the AP group.

1. Metabolites Differentiating AP from Controls: Several lipid metabolites, including LPC (20:3) and DG (20:4), were significantly altered in AP patients compared to controls ( $p < 0.001$ ). These metabolites showed high diagnostic potential, with area under the curve (AUC) values exceeding 0.8, suggesting their utility as biomarkers for AP.

2. Biliary vs Alcohol-induced AP: In comparing BAP and AAP, key metabolites such as LPC (18:2) and PE (14:0/14:0) were identified as significant discriminators. BAP was associated with elevated levels of acylated derivatives of retinoic acid, while AAP was characterized by higher concentrations of specific phosphatidylcholines and fatty acid esters.

3. Statistically Significant Findings: The study found that LPC (20:3) and DG (20:4) were the most significant biomarkers for AP diagnosis, with AUC values of 0.9 and 0.89, respectively. Additionally, LPC (18:2) and PE (14:0/14:0) were significant in distinguishing between BAP and AAP, with p-values below 0.05.

Discussion: The findings of this metabolomics study provide critical insights into the metabolic changes associated with AP, highlighting lipid metabolism as a key pathway involved in the disease's pathophysiology. The discovery of LPC and DG as significant biomarkers offers promising



avenues for improving the early diagnosis of AP and for distinguishing between its etiological subtypes. These results suggest that metabolic profiling could be integrated into clinical practice to enhance diagnostic accuracy and guide personalized treatment strategies for AP.

Moreover, the study underscores the potential of metabolomics to uncover novel therapeutic targets by identifying metabolic pathways involved in AP. The lipidomic alterations observed in this study, particularly in LPC and DG levels, could lead to the development of targeted therapies aimed at modulating lipid metabolism in AP patients. Further research is necessary to validate these findings in larger cohorts and to explore the mechanistic role of these metabolites in AP progression.

In conclusion, this study enhances the understanding of the metabolic underpinnings of AP and provides a strong foundation for future research into the development of metabolomics-based diagnostic and therapeutic tools for managing acute pancreatitis.

### **Original Contributions**

The thesis presents several original contributions to the field of AP research:

Enhanced prognostic tools: the integration of NLR and BUN with the BISAP score offers a novel, multidimensional approach to predicting AP severity. This contribution is particularly valuable for early risk stratification, enabling more precise clinical decision-making in the acute phase of the disease.

Recognition of HTGAP as a distinct clinical entity: by characterizing the unique features of HTGAP, this research highlights the need for specialized treatment protocols for patients with this subtype of AP. The identification of specific biomarkers and risk factors associated with HTGAP severity represents a significant advancement in the personalized management of AP.

Metabolomic insights into ap pathophysiology: the application of metabolomics to differentiate between BAP and AAP introduces a new dimension to the diagnostic and therapeutic landscape of AP. The identification of lipid biomarkers not only enhances diagnostic accuracy but also opens new avenues for targeted therapies that address the underlying metabolic disruptions in AP.

## **Unresolved Issues**

While the research has provided valuable insights into AP, several unresolved issues remain:

Long-term outcomes in HTGAP: although the study sheds light on the acute phase of HTGAP, the long-term outcomes and potential for chronic pancreatitis in these patients remain unclear. Further research is needed to track the progression of HTGAP and to develop preventive strategies.

Broader application of metabolomics: the findings from the metabolomic analysis are promising, but their application in routine clinical practice requires further exploration. Additionally, the scalability of metabolomics in different healthcare settings, particularly in resource-limited environments, remains a challenge.

## **Directions for Future Research**

The research conducted in this thesis lays the groundwork for several avenues of future exploration:

Expansion of prognostic marker validation: future studies should focus on validating the combined use of NLR, BUN, and the BISAP score in larger, multi-center cohorts to establish their reliability and to integrate these findings into clinical guidelines.

Longitudinal Studies on HTGAP: Further research should aim to track the long-term outcomes of patients with HTGAP, investigating the potential for chronic pancreatitis and the effectiveness of preventive strategies.

Metabolomics in Clinical Practice: Continued research is needed to refine metabolomic techniques for broader clinical application, exploring their scalability and cost-effectiveness in different healthcare settings. Additionally, integrating metabolomics with other "omics" approaches could provide a more comprehensive understanding of AP pathophysiology and lead to the discovery of novel therapeutic targets.

## **Summary of Personal Contributions**

We found that NLR48h and CRP48h were independently associated with SAP, and BUN had good performance. The combination of NLR48h and PCR48h was the most suitable way to predict SAP. CRP level is a good predictive marker for mortality. The above-mentioned markers evaluated at admission were not superior to the BISAP score in predicting SAP. We suggest the use of these simple, affordable laboratory tests as prognostic biomarkers in patients admitted to the emergency department with AP to select the severe forms.

HTGAP more frequently had local complications compared with non-HTGAP and, consecutively, more severe forms of AP, statistically significant

only for MSAP. A more severe inflammatory syndrome seemed to be associated with this aetiology. The best predictive markers for complicated forms of HTGAP were BUN48h and HT48h.

The lipidomic analysis from the study introduces to the metabolic landscape of acute pancreatitis, revealing changes in multiple lipid classes and metabolites. Future research could add and discover new diagnostic biomarkers and therapeutic strategies, enhancing the management of acute pancreatitis.

## PUBLISHED PAPERS

1. **Dancu GM**, Popescu A, Sirli R, Danila M, Bende F, Tarta C, Sporea I. The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28121. doi: 10.1097/MD.00000000000028121. PMID: 34941057; PMCID: PMC8702250. IF 2021 – 1.817 Journal ISSN: 0025-7974
2. **Dancu, G.**; Bende, F.; Danila, M.; Sirli, R.; Popescu, A.; Tarta, C. Hypertriglyceridaemia-Induced Acute Pancreatitis: A Different Disease Phenotype. *Diagnostics* **2022**, *12*, 868. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040868>. IF 2022 – 3.6 Journal ISSN: 2075-4418
3. **Dancu G**, Tarta C, Socaciu C, Bende F, Danila M, Sirli R, Sporea I, Miutescu B, Popescu A. Unraveling the Metabolic Changes in Acute Pancreatitis: A Metabolomics-Based Approach for Etiological Differentiation and Acute Biomarker Discovery. *Biomolecules*. 2023 Oct 22;13(10):1558. doi: 10.3390/biom13101558. PMID: 37892240;

## References

1. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, Petrov MS. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;1(1):45-55. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30004-8. Epub 2016 Jun 28. PMID: 28404111.
2. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, Fockens P, van Goor H, Bruno MJ, Besselink MG; Dutch Pancreatitis Study Group. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. *Gut*. 2017 Nov;66(11):2024-2032. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313595. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28838972.
3. Garg PK, Madan K, Pande GK, Khanna S, Sathyanarayan G, Bohidar NP, Tandon RK. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;3(2):159-66. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00665-2. PMID: 15704050.
4. Afghani E, Pandol SJ, Shimosegawa T, Sutton R, Wu BU, Vege SS, Gorelick F, Hirota M, Windsor J, Lo SK, Freeman ML, Lerch MM, Tsuji Y, Melmed GY, Wassef W, Mayerle J. Acute Pancreatitis-Progress and Challenges: A Report on an International Symposium. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1195-210. doi: 10.1097/MPA.0000000000000500. PMID: 26465949; PMCID: PMC4890478.
5. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, Beyer G, Sutton R. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022 Aug;82(12):1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074322; PMCID: PMC9454414.
6. Capurso G, Ponz de Leon Pisani R, Lauri G, Archibugi L, Hegyi P, Papachristou GI, Pandanaboyana S, Maisonneuve P, Arcidiacono PG, de-Madaria E. Clinical usefulness of scoring systems to predict severe acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis with pre and post-test probability assessment. *United European Gastroenterol J*. 2023 Nov;11(9):825-836. doi: 10.1002/ueg2.12464. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37755341; PMCID: PMC10637128.
7. Crosignani A, Spina S, Marrazzo F, Cimbanassi S, Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Fumagalli R, Langer T. Intravenous fluid therapy in patients with severe acute pancreatitis admitted to the intensive care unit: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2022 Oct 17;12(1):98. doi: 10.1186/s13613-022-01072-y. Erratum in: *Ann Intensive Care*. 2023 Jun 14;13(1):51. doi: 10.1186/s13613-023-01149-2. PMID: 36251136; PMCID: PMC9576837.
8. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008-2023. doi:

- 10.1053/j.gastro.2018.12.041. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768987; PMCID: PMC6486861.
9. Dancu GM, Popescu A, Sirli R, Danila M, Bende F, Tarta C, Sporea I. The BISAP score, NLR, CRP, or BUN: Which marker best predicts the outcome of acute pancreatitis? *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 23;100(51):e28121. doi: 10.1097/MD.00000000000028121. PMID: 34941057; PMCID: PMC8702250.
  10. Dancu G, Bende F, Danila M, Sirli R, Popescu A, Tarta C. Hypertriglyceridaemia-Induced Acute Pancreatitis: A Different Disease Phenotype. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Mar 31;12(4):868. doi: 10.3390/diagnostics12040868. PMID: 35453916; PMCID: PMC9028994.
  11. Dancu G, Tarta C, Socaciu C, Bende F, Danila M, Sirli R, Sporea I, Miutescu B, Popescu A. Unraveling the Metabolic Changes in Acute Pancreatitis: A Metabolomics-Based Approach for Etiological Differentiation and Acute Biomarker Discovery. *Biomolecules*. 2023 Oct 22;13(10):1558. doi: 10.3390/biom13101558. PMID: 37892240; PMCID: PMC10605849.