

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE**

**„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**DOMENIUL MEDICINĂ**

***REGISTRUL BUC-API – O ANALIZĂ ASUPRA EPIDEMIOLOGIEI,  
EVOLUȚIEI ȘI COSTURILOR PANCREATITEI ACUTE***

**- REZUMATUL TEZEI DOCTORALE -**

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. LUCIAN NEGREANU**

**Student-doctorand:**

**MIHAI-RADU PAHOMEANU**

## CUPRINS REZUMAT TEZĂ DOCTORALĂ

Lista lucrări științifice publicate.....	3
Introducere.....	4
<b>I. Parte generală.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Pancreatita acută.....</b>	<b>5</b>
1.1.Pancreas – generalități anatomico-fiziologice.....	5
1.2.Patogeneză.....	6
1.3.Tablou clinic.....	6
1.4.Diagnostic diferențial.....	7
1.5.Paraclinică.....	8
1.6.Diagnostic pozitiv.....	8
1.7.Complicații.....	9
1.8.Tratament.....	9
<b>2. Epidemiologia pancreatitei acute.....</b>	<b>10</b>
2.1.Etiologia în pancreatita acută.....	10
2.2.Severitatea în pancreatita acută.....	11
2.3.Mortalitatea intra-spitalicească în pancreatita acută.....	11
2.4.Costuri aferente îngrijirii pancreatitei acute.....	12
<b>II. Contribuții personale.....</b>	<b>12</b>
<b>3. Ipoteza de lucru și obiectivele principale.....</b>	<b>12</b>
3.1.Ipoteza de lucru.....	12
3.2.Obiectivul principal și obiectivele secundare.....	13
<b>4. Metodologia generală a cercetării.....</b>	<b>13</b>
4.1.Abordarea temei.....	13
4.2.Pacienți și metodologie.....	13
4.3.Prelucrarea software și analiza statistică aferentă registrului BUC-API.....	13
<b>5. Paradoxul găină-ou – inter-relația diabet zaharat și pancreatită acută – 7 ani de experiență ai unui mare centru terțiar.....</b>	<b>15</b>
5.1.Introducere.....	15
5.2.Pacienți și metode.....	15
5.3.Rezultate.....	16
5.4.Concluzii.....	17

<b>6. Pancreatita acută – promotori ai costului spitalizării – o experiență de șapte ani a unui centru terțiar mare.....</b>	<b>17</b>
<b>6.1.Introducere.....</b>	<b>17</b>
<b>6.2.Pacienți și metode.....</b>	<b>18</b>
<b>6.3.Rezultate.....</b>	<b>19</b>
<b>6.4.Concluzii.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Date epidemiologice privind pancreatita acută în sudul României – experiența de șapte ani a unui mare centru terțiar.....</b>	<b>23</b>
<b>7.1.Introducere.....</b>	<b>23</b>
<b>7.2.Pacienți și metode.....</b>	<b>23</b>
<b>7.3.Rezultate.....</b>	<b>23</b>
<b>7.4.Concluzii.....</b>	<b>25</b>
<b>8. O descoperire neașteptată – coincidența pancreatitiei acute și a lobului Riedel.....</b>	<b>25</b>
<b>8.1.Introducere.....</b>	<b>25</b>
<b>8.2.Prezentarea cazului.....</b>	<b>25</b>
<b>8.3.Discuții și Concluzii.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Un Tratament Angiografic pentru un Pseudoanevrism Pancreatic.....</b>	<b>28</b>
<b>9.1.Introducere.....</b>	<b>28</b>
<b>9.2.Prezentarea cazului.....</b>	<b>28</b>
<b>9.3.Discuții și Concluzii.....</b>	<b>29</b>
<b>10. Concluzii și contribuții personale.....</b>	<b>29</b>
<b>10.1. Concluzii.....</b>	<b>29</b>
<b>10.2. Contribuții personale.....</b>	<b>30</b>
<b>10.3. Limitele studiului.....</b>	<b>31</b>
<b>10.4. Direcții viitoare de cercetare.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Bibliografie selectivă.....</b>	<b>32</b>

## LISTĂ LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **MR Pahomeanu\***, D Ojog, DT Nițu, IȘ Diaconu, H Nayyerani, L Negreanu – Acute Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus: the Chicken–Egg Paradox — a Seven-Year Experience of a Large Tertiary Center – Journal of Clinical Medicine, 13(5), 1213, 2024.  
<https://doi.org/10.3390/jcm13051213>  
(Capitolul 5)  
*Articol original, ISI, Q2 – Medicine, General & Internal, IF = 3,9*
2. **MR Pahomeanu\***, DI Constantinescu, IȘ Diaconu, DG Corbu, L Negreanu -Acute Pancreatitis—Drivers of Hospitalisation Cost—A Seven-Year Retrospective Study from a Large Tertiary Center – Healthcare, 11 (18), 2482, 2023.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare11182482>  
(Capitolul 6)  
*Articol original, ISI, Q2 – Public Health, IF = 2,8*
3. AI Ghiță, **MR Pahomeanu\***, L Negreanu – Epidemiological trends in acute pancreatitis: A retrospective cohort in a tertiary center over a seven year period, World Journal of Methodology, 13 (3), pg. 118-126, 2023  
<https://doi.org/10.5662/wjm.v13.i3.118>  
(Capitolul 7)  
*Articol original, BDI – PubMed*
4. AI Ghiță, M Olteanu, AE Debelka, OM Cîlțea, **MR Pahomeanu\*** - Unveiling the Unexpected: Co-occurrence of Acute Pancreatitis and Riedel’s Lobe, Cureus 16 (1), 2024. <https://doi.org/10.7759/cureus.52325>  
(Capitolul 8)  
*Prezentare de caz, ISI, Q4 – Medicine, General & Internal, IF = 1,2*
5. **MR Pahomeanu**, RB Mateescu, B Dorobăț, L Negreanu\* – An Angiographic Treatment for a Pancreatic Pseudoaneurysm, Medicina Modernă, 27 (1), 70, 2020.  
<https://doi.org/10.31689/rmm.2020.27.1.69>  
(Capitolul 9)  
*Prezentare de caz, BDI – Scopus*

\* - indică autorul corespondent

## INTRODUCERE

Pancreatita acută reprezintă o patologie des întâlnită în serviciile gastroenterologice și chirurgicale la nivel mondial. În 2018, AF Perry și alții estimau un număr de 626.769 diagnostice de pancreatită acută la nivelul SUA (1). Particular pentru România, un studiu (2) publicat în 2021 bazat pe datele din Global Burden of Disease Study 2019 estima un număr de circa 14000 cazuri și 1042 decese anuale.

Pancreatita acuta reprezintă o tema ofertantă pentru cercetare prezentând variații regionale privind etiologia, costurile, evoluția cazurilor și o largă heterogenitate privind protocoalele terapeutice. Penuria datelor din România legate de teme simple, dar primordiale fiecărei tentative de a descrie orice fenomen patologic, precum: epidemiologia, evoluția și costurile spitalizărilor ne-au inspirat în alegerea temei doctorale. Considerăm datele pe care le vom prezenta de a lungul acestei teze o piatră de temelie pentru cercetarea mai amănunțită a acestei patologii.

Datele medicale de interes au fost obținute din sistemul electronic de arhivare al SUUB și au fost indexate cu scopul analizării statistice în registrul Bucharest Acute Pancreatitis Index (BUC-API). După descrierea generală a populației și analiza costurilor, am căutat să împărțim pacienții în grupuri sortați conform etiologiei, tocmai pentru a putea observa fenomene asociate etiologiei. Legat de epidemiologie, am observat că pacienții din serviciile de gastroenterologie și medicină internă au ca etiologie predominantă alcoolul (45,7%); durata mediană de spitalizare este de 7 zile; formele severe (conform Clasificării Atlanta Revizuite (3)) au reprezentat 11,1%; rata mortalității intra-spitalicești: 5,5%. Bazat pe numărul de cazuri internate în SUUB și populația deservită de acest spital, am estimat o incidență de 29,2 cazuri/100.000 persoane.

Analiza de cost a estimat un cost total al spitalizărilor cauzate de PA în România de circa 19 milioane USD. Cele de cauză biliară au necesitat semnificativ mai multe resurse materiale. Comparând cazurile în care coexista și diabetul zaharat, am observat o probabilitate mai mare de a dezvolta forme severe de boală și implicit un risc mai mare de admisie în serviciile de terapie intensivă.

Principala limită a studiilor desfășurate în cadrul acestei lucrări doctorale este reprezentată de caracterul său retrospectiv, în schimb considerăm un punct forte numărul mare de pacienți analizați. Pentru validarea rezultatelor obținute sunt necesare studii prospective și/sau meta-analize internaționale.

## **I. PARTEA GENERALĂ**

### **1. Pancreatita acută**

#### **1.1. Pancreas – generalități anatomico-fiziologice**

Pancreasul, organ retro-peritoneal, glandă cu funcție mixtă (endocrină și exocrină), origine embriologică din endoderm și compunere din cei doi muguri, dorsal și ventral (4), ce fuzionează în săptămâna a VIIa de VIU, reprezintă un organ cheie atât în asimilarea principiilor alimentare cât și ulterior în reglarea metabolismului glucidic. Este format din: cap și proces uncinat, corp, coadă.

Capul pancreasului, cu o formă relativ circulară, este cea mai voluminoasă parte a glandei și se găsește situat la dreapta liniei mediane, în curbura formată de cadrul duodenal. În partea sa superioară are raport anterior cu bulbul duodenal și, prin concavitatea marginii sale duodenale, va ajunge în raport strâns cu porțiunea descendentă, fiind aproape aderent de peretele său. Marginea sa inferioară se va afla superior de partea orizontală a duodenului și se va continua caudal și la stânga cu procesul uncinat.

Corpul este asemănător unei prisme triunghiulare alungite. Acest segment se îngustează gradual către partea laterală, unde se continuă cu coada glandei. Corpul are trei margini - anterioară, superioară și inferioară - care delimitează trei fețe distincte. Coada, singura componentă intraperitoneală, este situată în grosimea ligamentului splenorenal și este porțiunea cea mai laterală a pancreasului, aceasta ajungând în multe dintre cazuri până la hilul splenic. (5)

Sistemul ductal pancreatic este format din ductul principal (Wirsung) și inconstant ductul accesoriu (Santorini), prin care substanța exocrină este colectată de la ductele lobulare și transportată pentru a se vărsa în segmentul II duodenal. Aceste ducte formează împreună o dilatație numită ampula Vater, care se închide prin sfincterul Oddi. Această ampulă se deschide oblic în duoden, formând o proeminență numită papila duodenală majoră. Canalul accesoriu poate să lipsească, acest lucru întâlnindu-se la circa 20% dintre oameni.

Din punct de vedere al vascularizației arteriale, capul și colul pancreatic sunt deservite nutritiv de cele două arcade pancreatico-duodenale, fiecare dintre acestea fiind formate din arterele pancreatico-duodenale superioare și inferioare. La rândul lor, artera inferioară provine din artera mezenterică superioară iar cea superioară fiind ramură a arterei hepatice comune via artera gastro-duodenală. Practic vascularizația cefalo-pancreatică reprezintă un sistem de

anastomoze între două sisteme arteriale mari, mezenteric și celiac. Corpul și coada, în schimb sunt hrănite din ramuri ale arterei lienale, parte a bazinului arterei celiace. (6)

Drenajul venos este asigurat predominant prin tributare ale venei porte, mai exact cefalic prin venele pancreatico-duodenale superioare și inferioare. Deși paradoxal vena lienală străbate postero-inferior coada și corpul pancreasului, aceasta de cele mai multe ori se află într-o capsula fibroasă și drenează astfel prin puține tributarii (între 5 și 12) parțial coada și corpul. Drenajul limfatic se aseamănă anatomic cu distribuția arterială, astfel încât corpul și coada drenează în nodulii retro-pancreatici iar capul către nodulii celiaci și mezenterici superiori. (6)

Ca organizare histologică, pancreasul prezintă două tipuri de organizări: insulele Langerhans (7) (pancreasul endocrin) și acinii pancreatici (pancreasul exocrin).

În calitate de glandă exocrină, pancreasul secretă următorii compuși:  $\text{NaHCO}_3$  (cu scopul neutralizării secreției acide gastrice) și enzimele necesare facilitării absorbției și digestiei chimice a tuturor principilor alimentare, și anume:

- Proteine: chimotripsina (activată ulterior la tripsină) și carboxipolipeptidaza;
- Glucide: amilaza pancreatică;
- Lipide: lipaza pancreatică, colesterol-esteraza, fosfolipaza.

### **1.2.Patogeneza**

Pancreatita acuta se dezvoltă atunci când factorii care mențin homeostazia celulară ajung în dezechilibru. Evenimentul precipitant se poate referi, fără a se limita, la: abuzul de alcool, patologii biliare, medicamente, dezechilibre metabolice etc. În prezent trigger-ul patogenetic este incert iar teoriile se bazează pe modele animale (8). Se presupune că atât factori extracelulari cât și intracelulari conlucrează în apariția patologiei. Lezarea celulară duce la activarea zimogenilor cu transformarea tripsinogenului la tripsină, eliberarea calciului intracitosolic și activarea cascadei pro-inflamatorii. Atragerea neutrofilelor în focar duce la degranularea acestora și eliberarea superoxidului și a enzimelor proteolitice (catepsine, collagenaze și elastaze).

### **1.3. Tabloul clinic**

Simptomul cardinal, care provoacă pacientul să se prezinte la medic, este reprezentat de durerea „în bară” (supramezocolică, cu sediu principal epigastru dar variabil în funcție de segmentul afectat) cu iradiere către hipocondrul drept, hipocondrul stâng și posterior către lombe. Durerea are caracter predominant precoce post-prandial, odată cu activarea fazei

cefalice a digestiei, de tip constant și cu ameliorare lentă (zile) (9). Poziția antalgică descrisă clasic în PA este cea a trunchiului flectat pe abdomen și a agitației psiho-motorii aferente ameliorării minore a fenomenelor algice. Durerea în PA a fost de asemenea descrisă ca fiind foarte puternică și cu caracter constrictor.

La evaluarea clinică pacientul poate prezenta următoarele semne: febră; tahicardie și hipotensiune arterială (secundare deshidratării prin pierderi lichidiene în spațiul III extra-celular Retzius), durere abdominală cu apărare musculară, diminuarea zgomotelor intestinale până la sepulcrum intestinale, icter sclero-tegumentar (dacă există afectare cefalopancreatică), spasme musculare (secundare hipocalcemiei). Semne clinice de gravitate pot fi reprezentate de: semnul Cullen (discolorație periombilicală tegumentară), semnul Grey-Turner. (10)

#### 1.4. Diagnostic diferențial

Tabel 1 – Sumarul diagnosticului diferențial

Patologie	Caracteristici de diferențiere
Ulcerul duodenal perforat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• radiografia abdominală va decela pneumoperitoneu, cu acumulare de aer subdiafragmatic</li> </ul>
Colica biliară	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere în partea dreaptă a etajului abdominal superior, limitată la câteva ore</li> <li>• semne ecografice prezente: semnul Murphy pozitiv, dilatarea și îngroșarea peretelui vezicii biliare (&gt;4mm)</li> </ul>
Obstrucția intestinală mecanică	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere de tip colicativ</li> <li>• vărsături persistente, eventual fecaloide</li> </ul>
Infarctul mezenteric	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diaree sanguinolentă</li> </ul>
Diverticulita duodenală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• evaluarea CT decelează modificări peripancreatice inflamatorii și o masă adiacentă pancreasului ce poate conține aer, nivele hidro-aerice sau resturi tisulare</li> </ul>
Pneumonia lobară inferioară	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prezența simptomelor respiratorii</li> </ul>
Infarctul miocardic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nivel crescut al troponinelor I și T și al creatinkinazei</li> </ul>
Colica renală sau ureterală	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durere lombară intermitentă care iradiază inghinal</li> </ul>



## **1.5. Paraclinică**

Activitatea serică a amilazei prezintă limitări semnificative atât în sensibilitate cât și în specificitate. Amilaza are o activitate foarte volatilă crescând la câteva ore de la apariția sindromului de citoliză pancreatică și normalizându-se la circa 72h. Lipaza serică pare să fie mai specifică pentru citoliza de origine pancreatică și prezintă o remanență mai bună decât amilaza. Limitările acesteia, în schimb, rezidă în lipsa unei valori predictive pozitive și creșterile asociate cu patologii din alte sisteme sau organe precum: colecistita acută, apendicita și falsa creștere din boala renală cronică prin scăderea excreției urinare (11).

Imagistica abdominală poate reprezenta o metodă de confirmare a diagnosticului. Dacă US abdominală poate fi utilă în principal în descrierea sistemului biliar și excluderea sau confirmarea unei cauze biliare, pentru descrierea pancreasului sensibilitatea acestei metode non-invazive scade din considerente anatomice sau funcționale. (12) Standardul de aur în prezent în imagistica pancreatică este considerat CT abdominal cu substanța de contrast, care prezintă o sensibilitate de peste 90% (13). Totuși ghidurile în vigoare recomandă amânarea examenului CT la circa 72h de la debutul simptomelor pentru a se putea descrie corect evoluția parenchimului pancreatic. EUS, deși citat în literatură (14) ca o metodă de investigare imagistică a pancreasului cu potențială aplicabilitate în PA, rămâne rar folosit în patologia mai sus amintită, dar reprezintă un instrument extraordinar de eficient în gestionarea complicațiilor locale ale acesteia.

Bedside index for Severity in Acute Pancreatitis (BiSAP) (15) este un scor dezvoltat în 2008 de un colectiv de cercetători din SUA. Scorul ia în considerare: nivelul ureei serice (peste 25mg/Dl); statusul mental (evaluat prin scorul Glasgow, sub 15 puncte); prezența SIRS; vârsta peste 60 ani; prezența efuziunilor pleurale pe investigațiile imagistice. Fiecare din criteriile de mai sus sunt punctate cu un punct. Stratificarea s-a realizat în baza riscului de mortalitate și anume un rezultat mai mare sau egal cu 3 puncte indică un caz cu probabilitate de mortalitate mai înaltă (peste 15%). După cum se observă, scorul este facil de realizat chiar în condiții cu resurse relativ limitate, ușor de învățat și prezintă rate de predicție mai bune decât Ranson și similare cu APACHE-II conform unui studiu prospectiv publicat în 2018 (16).

## **1.6. Diagnostic pozitiv**

În conformitate cu Ghidul Societății Americane de Gastroenterologie (13) pentru a putea diagnostica PA avem nevoie de minim 2 din următoarele 3 criterii:

1. Criteriul clinic: durere supramezocolică, „în bară”, cu sediu de regulă epigastric și iradiere în hipocondru bilateral și posterior în lombe. Caracter violent, continuu, precipitată postprandial;
2. Criteriul biologic: activitatea amilazei serice, sau preferabil a lipazei serice de minim 3 ori peste valoarea maximă de referință
3. Criteriul imagistic: evidențe US, CT sau IRM de PA.

### **1.7. Complicații**

Conform criteriilor Atlanta revizuite, complicațiile locale ale PA pot fi de două tipuri: fluide (colecții peripancreatice acute sau pseudochisturi) și necrotice (colecție necrotică acută, necroză delimitată). Colecțiile necrotice se pot complica prin suprainfectare bacteriană cu apariția abcesului pancreatic. Pseudochisturile pancreatice se pot complica la rândul lor cu pseudoanevrisme atunci când erodează într-o structură vasculară, cel mai des în artera lienală. Pseudoanevrismele se pot complica la rândul lor cu hemosuccus pancreaticus și hemoragie digestivă superioară (17). Alte complicații mai rar întâlnite includ: sindromul de compartiment abdominal; acidoza metabolică; injuria renală acută, prin hipovolemie; ARDS; ascită; infarct mezenteric; coagulare intravasculară diseminată; varice gastrice; ileus paralytic; tromboza venelor mezenterice și splenice (18).

### **1.8. Tratament**

Conform ghidului AGA (19) pentru managementul PA în faza incipientă se recomandă repleție volemică, în vederea evitării hipovolemiei prin pierderi lichidiene în spațiul III Retzius, ghidată de: TA, uree serică, diureză, frecvență cardiacă. În ciuda faptului că ghidul nu diferențiază între serul fiziologic și lactatul Ringer, o meta-analiză de dată recentă (20) sugerează superioritatea lactatului Ringer prin scăderea incidenței SIRS-ului la 24h și reducerea duratei de spitalizare. Pentru menținerea volemiei, ghidul contraindică folosirea soluțiilor de tip plasma-expander. În lipsa evidențelor privind suprainfectarea necrozelor, indiferent de severitate, se contraindică folosirea antibioticelor profilactice. Tratamentul suportiv include: terapie analgică ce poate fi escaladată până la opioide, terapie antipiretică, agenți prokinetici gastrici pentru cuparea sindromului emetic și eventual vitaminoterapie (complex B) pentru ameliorarea tabloului de sevraj etilic dacă etiologia este etilică.

## 2. Epidemiologia pancreatitei acute

### 2.1. Etiologia în pancreatită acută

În Tabelul 2 voi structura sumarizat etiologiile așa cum au fost ele descrise în ediția a X-a a tratatului de gastroenterologie „Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease” (21) și modul în care acestea au fost utilizate pentru stratificare în cadrul registrului BUC-API.

Tabel 2 – Etiologiile pancreatitei acute

Obstructive	Biliară
	Tumori
	Paraziți
	Diverticul duodenal
	Pancreas inelar
	Coledococel
Toxice	Etilism
	Intoxicație cu alcool metilic
	Veninul de scorpion
	Expunere la organofosforice
	Medicamentoasă
Anomalii metabolice	Hipertrigliceridemie
	Diabet zaharat
	Hipercalcemia
Infecțioasă	CMV, EBV, HSV, SARS-CoV2 etc.
Patologii vasculare	Vasculite
	Embolii
	Hipotensiune/ischemie
Post-traumatică	Traumatism abdominal
	Post-chirurgical
Post-ERCP	
Ereditară/familială/genetică	
Controversate	Pancreas divisum
	Spasm Oddian
Idiopatice	

## 2.2. Severitatea în pancreatita acută

La ora actuală, standardul de aur în clasificarea severității PA este reprezentată de cea propusă în 2013 de criteriile Atlanta revizuite (3). Vedeți in extenso Tabel 3. Deși foarte clară și asociată fiabil riscului de mortalitate, clasificarea amintită poate fi efectuată doar post-factum și nu poate preveni augmentarea clasei de severitate. Din acest motiv, numeroase sisteme de predicție au fost concepute. Conform unui review sistematic din 2020 (22) niciunul dintre sistemele de scoruri larg acceptate la ora actuală nu conferă o sensibilitate și specificitate satisfăcătoare.

Tabel 3 – criteriile Atlanta revizuite privind stratificarea severității

PA ușoară	PA moderat-severă	PA severă
		<b>Insuficiență organică persistentă (&gt; 48h), împreună cu una din următoarele:</b>
Fără insuficiență organică	Insuficiență organică tranzitorie (< 48h)	Insuficiență organică unică
Fără complicații locale sau sistemice	Complicații locale sau sistemice fără insuficiență organică persistentă	Insuficiență multiplă de organ

## 2.3. Mortalitatea intra-spitalicească în pancreatita acută

Pornind de la un studiu (23) internațional, prospectiv, care a inclus și pacienți din România și s-a desfășurat sub egida registrului APPRENTICE (Universitatea din Pittsburg, SUA) se observă variabilități mari trans-continentale ale ratelor de mortalitate. De la 0,6% în America de Nord și până 5,7% în Europa. Din Europa în mod particular România a raportat în cadrul acestui studiu cea mai mare mortalitate, respectiv 8,6%. Un studiu recent prospectiv din Polonia (24) sugerează în schimb o rata a mortalității intra-spitalicești similară cu cea prezisă pentru România, respectiv 7,1%.

Variabilitatea excesivă a ratelor de mortalitate intra-spitalicească în PA poate proveni în principal din factorii de mediu și/sau genetici cu care fiecare populație se confruntă la un moment dat. Luând în considerare că nu prea există variabilitate privind modul de definire a

mortalității iar aceasta reprezintă un eveniment major, consider astfel diferențele metodologice mai puțin relevante în acest aspect particular.

## **2.4. Costuri aferente îngrijirii pancreatitei acute**

Principalele surse de date privind costul spitalizărilor pacienților cu PA provin din continentul nord-american, respectiv în 2007 un studiu efectuat de Fagenholz și alții (25) estimau costul total al îngrijirilor spitalicești din SUA asociate PA la 2,2 miliarde USD în 2003 cu o medie a costului total de spitalizare cifrată la aproximativ 9870 USD și un cost mediu zilnic de circa 1670 USD. Studiul evocat mai devreme identifică drept potențiali factori de risc pentru augmentarea costurilor: vârsta înaintată, internarea într-o unitate spitalicească universitară din mediul urban și durata crescută a internării.

La data redactării acestei lucrări doctorale, cu excepția rezultatelor obținute din ea, nu am reușit să identificăm în literatura de specialitate redactată în limbile: engleză, franceză sau română studii publicate care să dezbătă situația costurilor cazurilor de PA în România. Nu excludem totuși complet existența acestora.

## **II. CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **3. Ipoteza de lucru și obiectivele propuse**

#### **3.1. Ipoteza de lucru**

În cadrul tezei doctorale de față am teoretizat existența unor diferențe epidemiologice semnificative în rândul pacienților spitalizați cu PA din România comparativ cu alte state. Eterogenitatea rezultatelor epidemiologice pe cohorte retrospective din diferite regiuni/state reprezintă o urmare a unei interacțiuni dinamice între factorii de mediu; culturali și dietetici. Interacțiunea acestora cu alte elemente: precum terenul genetic (relativ similar la nivel continental dar puternic diferit în analizele trans-continentale) și/sau organizarea sistemului medical (aspect ce nu doar influențează costurile ci și obiceiurile sanogenice cu scop de profilaxie primară) duce la apariția unor profiluri naționale particulare în multe alte cazuri studiate.

Profilurile naționale diferite ale aceeași boli sugerează o interrelație apropiată între factori cauzali și potențial agravanți ai PA și elementele menționate mai sus, motiv pentru care considerăm că și profilul specific PA în România trebuie identificat.

### **3.2. Obiectivul principal și obiectivele secundare**

Obiectivul principal al cercetării doctorale de față a fost reprezentat de identificarea profilului general al populației afectată de PA în România și compararea acestuia cu date similare provenite din alte regiuni. Atingerea dezideratului expus anterior a fost realizat printr-o suită de obiective secundare, respectiv:

1. Estimarea poverii financiare cauzată de PA asupra sistemului național de sănătate din România;
2. Estimarea costurilor de spitalizare ale PA în centrul nostru, respectiv: costul mediu zilnic, costul mediu total;
3. Identificarea factorilor ce pot duce la creșterea costurilor de spitalizare;
4. Stabilirea ponderii fiecărei etiologii în cohorta studiată;
5. Estimarea ratei complicațiilor locale în cohorta studiată;
6. Estimarea ratei incidenței în regiunea deservită de centrul nostru;
7. Identificarea profilului de severitate al patologiei în cohorta studiată;
8. Identificarea ratei de transfer în ATI în cohorta studiată;
9. Stabilirea ponderilor rezultatelor la externare, respectiv: rata ameliorare/vindecare și rata mortalității intra-spitalicești
10. Estimarea ratei de mortalitate intra-spitalicești a pacienților cu PA asociat DZ;
11. Identificarea profilului de severitate al PA asociate DZ și compararea acestuia cu restul cazurilor de PA;
12. Publicarea cazurilor particulare de PA în vederea creșterii datelor din literatură.

## **4. Metodologia generală a cercetării**

### **4.1. Abordarea temei**

Pentru această cercetare doctorală a fost constituit registrul de pancreatite acute BUC-API în vederea organizării datelor pacienților. Constituirea registrului s-a bazat inițial pe identificarea tuturor externărilor consecutive din SUUB codificate cu următoarele coduri ICD-10: K85, B26.3, B25.2 în perioada 1 iunie 2015 – 1 aprilie 2022. Am urmărit pentru prelucrare strict documentele de externare ale cazurilor surprinse. Astfel s-au identificat 2470 cazuri externate consecutiv din următoarele Clinici ale SUUB: Gastroenterologie II, Gastroenterologie I, Medicină Internă II, Chirurgie Generală I, Chirurgie Generală II, Chirurgie Generală III, Chirurgie Generală IV și fosta clinică Medicină Internă III. Registrul BUC-API a obținut aprobarea Comisiei de Etică a SUUB în anul 2021.

## **4.2. Pacienți și metodologie**

Pentru includerea în registrul BUC-API și respectiv analiza statistică a cazurilor, am folosit următoarele criterii de includere, criterii necesare pentru diagnosticul pozitiv al PA conform ghidurilor în vigoare menționate la subcapitolul 1.6., respectiv minim două dintre următoarele trei criterii:

1. Criteriul clinic – durere supramezocolică cu iradiere în bara și posterior în lombe, agravată post-prandial la circa 1-2h și potențial însoțită de epifenomene precum: greață, vărsături, anorexie, Semnele Cullen și Grey-Turner;
2. Criteriul biologic – creștere a activității serice a lipazei și/sau amilazei de peste 3 ori valoarea limita maximă de referință
3. Criteriul imagistic – dovezi imagistice de PA obținute prin următoarele metode: ultrasonografie, computer tomografie, imagistică prin rezonanță magnetică.

Pentru rafinarea cazurilor și a datelor am folosit următoarele criterii de excludere:

1. Vârsta sub 18 ani;
2. Semne imagistice de pancreatită cronică – dilatare ducte pancreatice și/sau calcificări pancreatice sau peripancreatice;
3. Documentarea explicită a unei pancreatite cronice în istoric sau în episodul curent;
4. Lipsa din documentele extrase a suficientelor date pentru a se pune diagnosticul de PA conform criteriilor de includere;
5. Lipsa din documentele extrase a rezultatelor investigațiilor biologice efectuate pe parcursul internării.

## **4.3. Prelucrarea software și analiza statistică aferentă registrului BUC-API**

Pentru preluarea datelor din baza electronică de date a SUUB am folosit următoarele software-uri: InfoWorld (Infoworld SRL, România, Uniunea Europeană) versiunea 2021 și versiunile ulterioare (gestionarul bazei electronice de date a SUUB) și Adobe Acrobat (Adobe Inc., California, SUA) versiunile: 21.007.20099 (până la 11 ianuarie 2022), ulterior versiunea 21.011.20039. Ulterior, pentru constituirea registrului s-au folosit Google Docs (Alphabet Inc., California, SUA) și Microsoft Excel (Microsoft Inc., Washington, SUA) versiunea 2019. Pentru protejarea bazei de date împotriva atacurilor informatice și a fraudei electronice am folosit Bitdefender Total Security (Bitdefender SRL, România, Uniunea Europeană) versiunile disponibile după data de 1 ianuarie 2021.

Pentru analiza statistică a studiilor de față s-a folosit exclusiv SPSS (IBM Inc., New York, SUA) versiunea 29.0.1.0. Nu au fost întrebuițate studii statistice generale la nivel de registru. Studiile statistice utilizate au fost personalizate fiecărui studiu în parte în funcție de necesități și sunt descrise în extenso în capitolele ce urmează.

## **5. Paradoxul găină-ou – interrelația diabet zaharat și pancreatită acută**

### **5.1. Introducere**

Două boli foarte des întâlnite, DZ cu o prevalență globală estimată la 538 milioane persoane în 2021 (26) din care 96% reprezentate de DZ tip II și PA care are o incidență globală estimată între 2,71 cazuri-an și 134,9 cazuri-an la 100.000 de persoane în 2021 (27) prezintă o inter-relație subliniată de multiple studii.

În prezent există o dezbatere aprinsă în literatură privind relația dintre PA și DZ tip II. Pe de o parte, există evidențe care prezintă PA drept factor de risc pentru DZ tip II (28) iar pe de altă parte există evidențe care au arătat fix contrariul (21,29).

În cadrul acestui studiu, prezentăm date epidemiologice privind admisia în serviciile de Terapie Intensivă și severitate a PA, conform descrierii ei de către RAC (3), în raport cu DZ tip II.

### **5.2. Pacienți și metode**

Pentru ușurința analizei statistice, am luat în considerare doar primele șase cele mai des întâlnite cauze de PA, așa cum este detaliat în Tabelul 2. Oriunde aveam de a face cu un mix de etiologii, am raportat cazul drept mono-etologic bazat pe consensul autorilor studiului de față. Am considerat DZ tip II drept cauză de PA dacă oricând pe parcursul internării au existat semne biologice de DZ II decompensat sau DZ II cu control terapeutic slab și nu s-au decelat alte cauze evidente de PA. Am folosit criteriile pe care Asociația Americană a Diabetologilor le-a emis în 2011 pentru diagnosticarea de novo a DZ II (30), respectiv: HbA1C > 6,5% și/sau orice determinare aleatorie a glicemiei >200mg/Dl. Cazurile ce erau documentate a suferi de DZ tipul I apriori spitalizării au fost excluse din studiu.

Datele pentru acest studiu au fost organizate folosind Microsoft Office Excel 2019 și Google Docs. Caracteristicile generale prezentate în Tabelul 5.1. au fost analizate prin teste de frecvență. Pentru examinarea corelațiilor între variabilele categoriale au fost folosite: Pearson chi-square și Phi and Cramer's V. De asemenea, pentru a verifica corelația între variabile categoriale și continue, testul Mann-Whitney U a fost utilizat. Toate analizele statistice au fost realizate cu ajutorul IBM SPSS Statistics versiunea 29.0.0.0.



### 5.3. Rezultate

Cazurile de sex masculin au fost majoritare în populația studiată (n = 954, 60,7%). Mediana vârstei tuturor cazurilor a fost 57 ani iar mediana duratei de spitalizare 7 zile (IQR = 6,0). Costul zilnic medial al spitalizărilor a fost 920,9 RON (IQR = 432,5). Majoritatea (82,8%) dintre cazurile studiate au reprezentat prime episoade de PA. Cazurile de PA asociate DZ tip II au reprezentat 3,0% (n = 55) din totalul populației de studiu. Majoritatea (51,4%) dintre cazurile noastre au avut o evoluție ușoară a bolii și cei mai mulți au prezentat modificări interstițiale pancreatice (38,5%). Rata admisiei în serviciile de Terapie Intensivă a fost 9,6%.

Testul chi-square utilizat a arătat o asociere semnificativă statistic între etiologie și severitate  $X^2(df=2) = 20,9, p < 0,01$ . Pentru a verifica puterea asociației am calculat Cramer's V obținând o valoare de +0,12 ce sugerează o asociere de putere scăzută între cele două variabile. Luând în considerare că am avut o clasificare a severității stratificată pe 3 paliere, am realizat și analize post-hoc folosind reziduurile ajustate standardizate (RAS). Am obținut astfel un RAS de +4,2 în cazul PA-DZ II cu forme severe, comparativ cu un RAS de -3,2 în cazul PA-DZ II cu forme ușoare, arătând astfel o diferență semnificativă față de frecvențele așteptate.

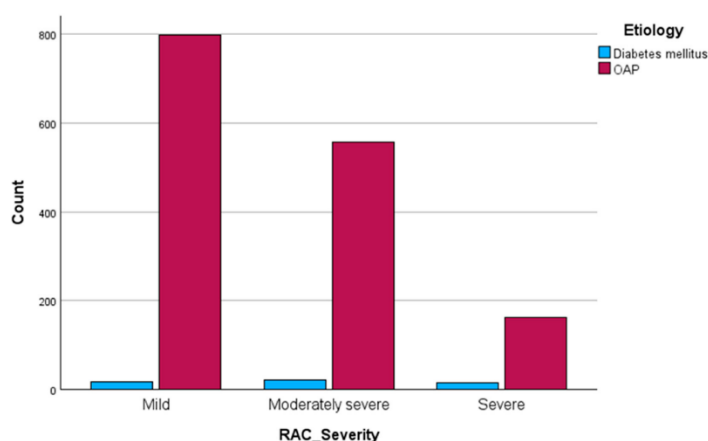


Figura 1 – Comparația cazurilor în privința severității patologiei

Tabelul 4 - Caracteristicile clinice și demografice ale cazurilor asociate DZ II versus cele de alte cauze – sunt prezentate doar situațiile semnificativ statistic

	DZ II (n = 55)	Alte cauze (n = 1517)	p-value
Severitate			
Ușoară	17 (30,9%)	798 (52,6%)	p < 0,01
Moderat-severă	22 (40,0%)	557 (36,7%)	
Severă	16 (29,1%)	162 (10,7%)	
Terapie Intensivă			
Nu	43 (78,2%)	1394 (91,9%)	p < 0,01

Da	12 (21,8%)	123 (8,1%)	
----	------------	------------	--

Un test chi-square a fost efectuat pentru a se determina potențiala asociere între etiologie și admisia în Terapie Intensivă. O asociație sugestivă a fost observată ( $X^2$  (df = 1) = 12,7,  $p < 0,01$ ). Pentru a afla puterea asocierii am utilizat testul Cramer's V cu care am obținut o valoare +0,09, implicând o asociere de putere slabă între cele două variabile. Pentru a investiga și mai profund natura asocierii, am examinat prin teste post-hoc rezultatul RAS. Pentru admisia în Terapie Intensivă, s-a obținut un RAS de +3,6 pentru cazurile asociate DZ tip II, aspect ce deviază semnificativ de la frecvențele așteptate. Folosind testul Mann-Whitney U, nu am reușit să obținem diferențe semnificative în ceea ce privește perioada de spitalizare în Terapie Intensivă între cele două grupuri ( $U = 655,0$ ,  $Z = -0,6$ ,  $p = 0,52$ ).

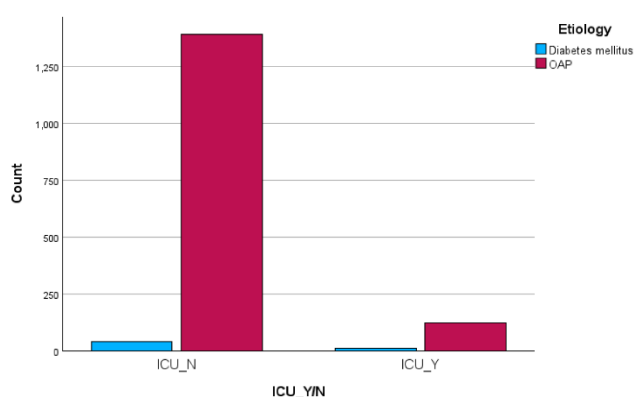


Figura 2 – Comparația cazurilor în funcție de admisia în Terapia Intensivă

#### 5.4. Concluzii

În studiul de față, retrospectiv de cohortă, bazat pe date de registru, am observat o asociere semnificativă statistic între cazurile de PA asociate DZ tip II cu slab control și forme mai severe de boală plus un risc crescut de admisie în serviciile de Terapie Intensivă. Asocierea între DZ și PA rămâne un topic paradoxal, de tip „găină-ou”. Sunt necesare viitoare studii legate de acest tip de relație, probabil bidirecțională.

### 6. Pancreatita acută – promotori ai costului spitalizării

#### 6.1. Introducere

PA reprezintă o povară majoră pentru toate serviciile de sănătate la nivel global. Studiul Global Burden of Diseases estima în 2019 2,8 milioane cazuri de PA anual la nivel mondial iar la nivel național circa 14000 cazuri-an și o incidență calculată la 50,8 cazuri-an/100000 persoane (2). În ceea ce privește analiza costurilor de spitalizare, există un nivel ridicat de eterogenitate în ceea ce privește studiile nord americane și o relativă penurie de date în regiunile

europene și asiatice. În literatura de limbă engleză și română, nu am reușit să identificăm studii precedente pe același subiect cu privire la situația din România.

În literatură există mari discrepanțe în zona estimărilor de cost aferente spitalizărilor în PA. Variabilitatea poate deriva din multiple surse printre care cea mai semnificativă poate rezida în diferențe de organizare ale sistemului medical și/sau ale asiguratorilor de sănătate. Oricum, în ceea ce privește Europa de est și în mod special România există o penurie de date motiv pentru care, colegi cercetători precum Li și alții (2) au emis un apel.

În acest studiu, ținta principală a fost estimarea costului median zilnic (CMZ) al spitalizărilor aferente PA într-un mare centru terțiar din sudul României, respectiv SUUB. Ca ținte secundare enumerăm: costul median total (CMT), estimarea costului total al îngrijirilor spitalicești aferente PA la nivel național și testarea posibilelor asociații între CMZ și alți factori independenți precum: secția de îngrijire, sexul, admisia în terapie intensivă, rezultatul la externare, severitate, morfologie pancreatică, etiologie, durata spitalizării, respectiv vârsta.

## **6.2. Pacienți și metode**

Costurile au fost extrase din biletele de externare disponibile în registrul electronic al SUUB așa cum au fost ele calculate la externare de departamentul financiar. Costurile reprezintă suma următorilor factori: costuri de spitalizare (durata de spitalizare înmulțită cu rata fixă a SUUB), costul cu hrana (durata spitalizare înmulțită cu costul zilnic alocat pentru hrană), costul medicamentelor prescrise, costul materialelor medicale, costul investigațiilor paraclinice și imagistice. Este primordial de menționat că toți factorii de mai sus sunt regularizați prin lege (HG nr. 696/2021) de către monopolul asigurărilor medicale (CNAS) și Ministerul Sănătății. Regularizarea ia în considerare multipli factori particulari fiecărui centru terțiar, precum: numărul de paturi și indicele de complexitate medicală ai anului precedent. Luând în considerare că majoritatea studiilor de cost în PA au originea în SUA și costuri raportate în USD, și noi am decis raportarea rezultatelor de cost tot în aceeași valută.

Din registrele electronice SUUB, am obținut valori în RON care au fost convertite în USD la rata de schimb publicată de BNR la data de 1 aprilie 2022, respectiv  $1 \text{ USD} = 4,47 \text{ RON}$ . Din cauza unei largi diversități privind data externării, nu am putut ajusta costul cu inflația. Pentru referințele (31–34) care au utilizat EUR pentru a raporta valorile costurilor, am folosit rata de schimb EUR – USD din data în care manuscriptele au fost remise jurnalelor, respectiv: 15 august 2013, 7 aprilie 2018, 8 martie 2008 și 17 martie 2014. CMZ a fost calculat prin dividerea costului median total la numărul de zile de internare.

Datele au fost organizate cu ajutorul Microsoft Office Excel 2019 și Google Docs. Pentru analiza caracteristicilor generale ale cohorței s-au realizat teste de frecvență. Pentru a evalua omogenitatea distribuției cazurilor, s-a apelat la testul Kolmogorov-Smirnov. În cazul unei distribuții non-normale a populației în vederea comparării medianelor, am utilizat testul Kruskal-Wallis și analiză post-hoc cu ajutorul testului Dunn-Bonferroni în vederea analizării diferențelor dintre grupuri când analizăm mai mult de două variabile continue. Testul de corelație Pearson (two-tailed) a fost rulat pentru a observa potențiala asociere dintre două variabile continue. Toate testele statistice au fost rulate cu ajutorul IBM SPSS Statistics versiunea 29.0.0.0. Pentru semnificație statistică am luat în considerare doar rezultatele asociate unui  $p$ -value  $< 0,05$ . Am raportat a treia zecimală a valorii precedente doar când aceasta era apropiată de 0,05. Toate valorile din figuri sunt prezentate în valuta originală, RON.

### **6.3. Rezultate**

În cohortă, majoritatea cazurilor: au fost la bărbați ( $n = 911$ , 61,8%), au fost îngrijite într-o secție cu profil gastroenterologic ( $n = 860$ , 58,4%), au prezentat forme ușoare de boală ( $n = 758$ , 51,8%) și au fost externați ca vindecați sau ameliorați ( $n = 1234$ , 83,8%). Un total de 816 cazuri (55,4%) au prezentat complicații locale, majoritatea cazurilor au fost de cauza alcoolică ( $n = 517$ , 35,1%) și biliară ( $n = 509$ , 34,6%). 125 cazuri (8,5%) au necesitat terapie intensivă. Rata mortalității raportată la 5,2% ( $n = 77$ ).

CMZ raportată la 203,8 USD (IQR = 95,5) și mediana costului total de spitalizare la 1360,5 USD (IQR = 1241,6). În baza studiului Global Burden of Disease 2019, așa cum a fost raportat de Li și alții (2), ce a estimat 14037,2 cazuri-an de PA la nivel național și estimările legate de costul total de spitalizare, am reușit să calculăm un cost total anual al poverii financiare aferente spitalizărilor de PA în România la 19 milioane USD (19097610,6 USD).

Am folosit testul Kolmogorov-Smirnov pentru a verifica omogenitatea distribuției celor patru grupuri etiologice studiate. Astfel am observat ca niciunul dintre grupuri nu avea o distribuție normală în legătură cu CMZ. Am obținut următoarele valori: pentru grupul alcoolic  $D(517) = 0,17$ ,  $p < 0,01$ ; pentru biliar  $D(509) = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ; hipertrigliceridemici  $D(80) = 0,26$ ,  $p < 0,01$  iar pentru diabetici  $D(62) = 0,32$ ,  $p < 0,01$ .

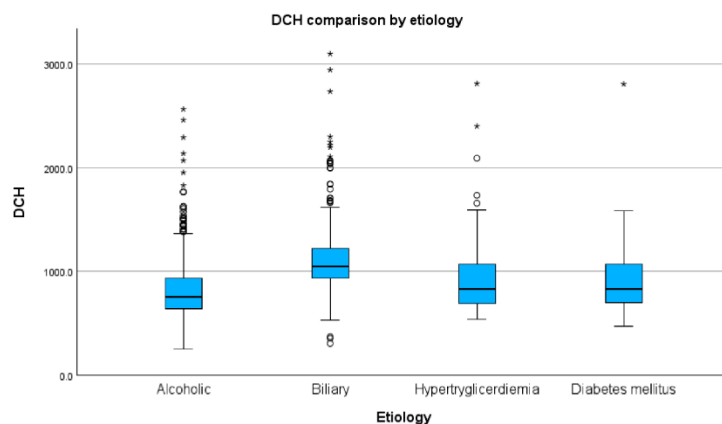


Figura 3 – CMZ stratificate pe etiologie

Testul Kolmogorov-Smirnov folosit pentru evaluarea eterogenității distribuției datelor a relevat o populație normal distribuită în rândul grupului cu pseudochist ( $D(60) = 0,10$ ,  $p = 0,20$ ) și a celor cu colecții necrotice acute ( $D(63) = 0,11$ ,  $p = 0,08$ ). În legătură cu celelalte grupuri cei cu: afectare interstițială ( $D(575) = 0,16$ ,  $p < 0,01$ ), colecții fluide peripancreatice acute ( $D(114) = 0,21$ ,  $p < 0,01$ ) și fără modificări pancreatice ( $D(210) = 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) au prezentat o eterogenitate a distribuției cazurilor în legătură cu CMZ.

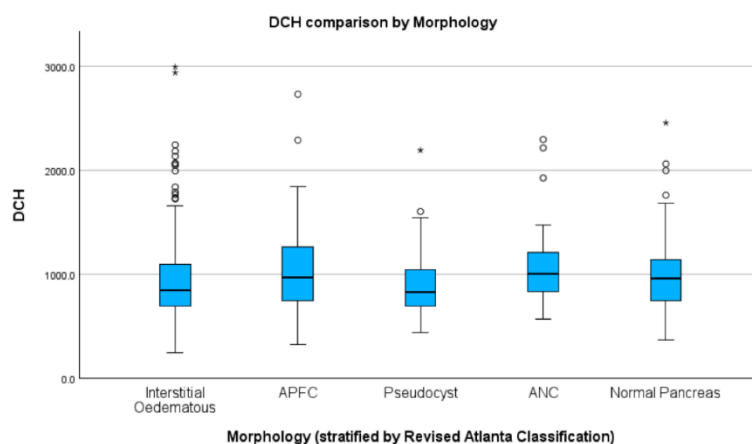


Figura 4 – CMZ în raport cu morfologia pancreatică

Testele folosite pentru evaluarea distribuției cazurilor au indicat ca niciunul dintre grupuri nu era normal distribuit în relație cu CMZ, obținându-se următoarele valori: formă ușoară ( $D(758) = 0,48$ ,  $p < 0,01$ ), moderat-sever ( $D(542) = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ) și severă ( $D(173) = 0,23$ ,  $p < 0,01$ ).

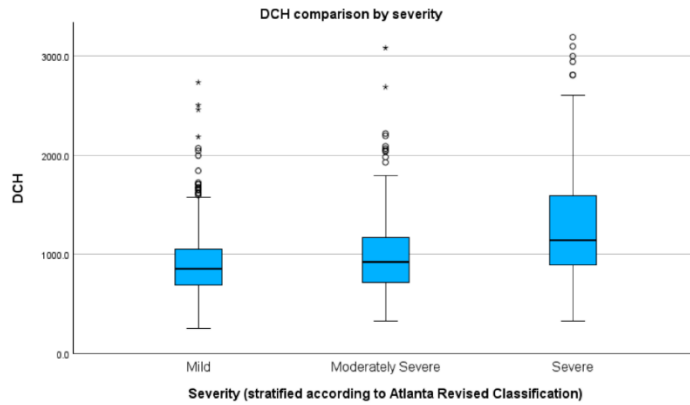


Figura 5 – CMZ stratificat pe grupe de severitate

Nici unul dintre grupurile analizate nu au prezentat o distribuție normală în raport cu media CMZ. În mod specific, testul Kolmogorov-Smirnov a relevat următoarele valori în rândul grupurilor celor: vindecați sau ameliorați ( $D(1234) = 0,47, p < 0,01$ ); transferați ( $D(54) = 0,52, p < 0,01$ ); externăți la cerere ( $D(101) = 0,14, p < 0,01$ ) și decedați ( $D(77) = 0,14, p < 0,01$ ).

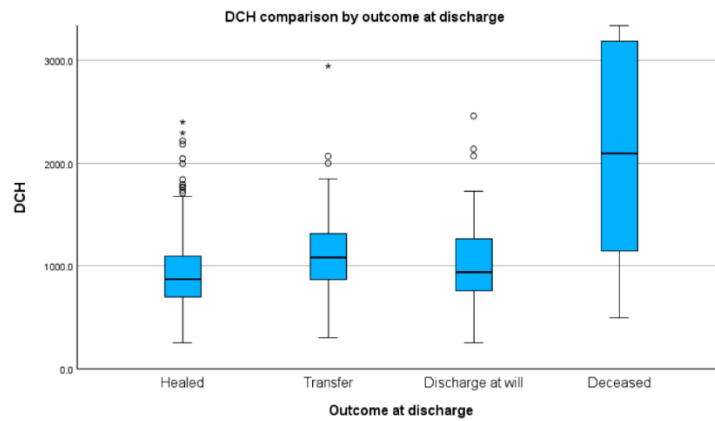


Figura 6 – CMZ după rezultatul la externare

Cu privire la admisia în terapie intensivă, am aflat că ambele grupuri comparate au prezentat o distribuție eterogenă a cazurilor. Valorile specifice obținute cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov au fost  $D(1348) = 0,47, p < 0,01$  pentru cei ce nu au necesitat terapie intensivă și  $D(125) = 0,24, p < 0,01$  pentru cei ce au necesitat.

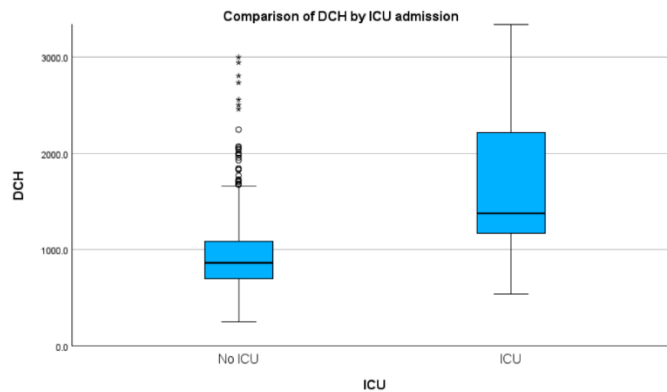


Figura 7 – CMZ stratificat după necesarul de Terapie Intensivă

Cu privire la CMZ stratificat după sex ambele grupuri nu au fost distribuite normal, astfel: bărbații ( $D(911) = 0,19, p < 0,01$ ) și femeile ( $D(562) = 0,47, p < 0,01$ ). A fost identificată o diferență semnificativă între cele două grupuri analizate ( $H(1) = 54,53, p < 0,01$ ), îngrijirea medicală a femeilor necesitând resurse materiale mai ample în ceea ce privește CMZ (223 USD versus 188,7 USD).

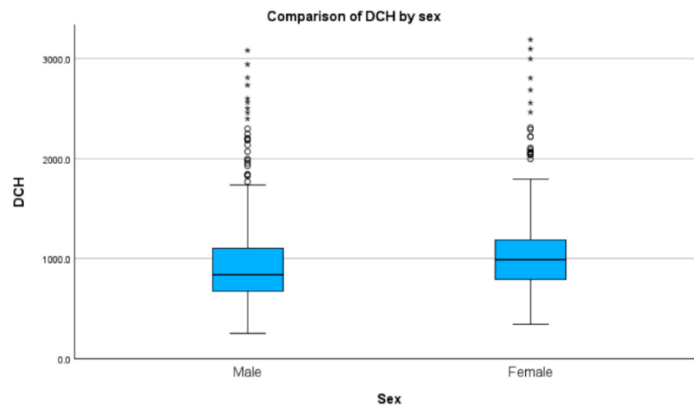


Figura 8 – CMZ stratificat după sex

S-a indentificat o distribuție eterogenă a cazurilor din cele două grupuri în funcție de CMZ, respectiv pentru cazurile gastroenterologice s-au obținut următoarele valori:  $D(860) = 0,22, p < 0,01$  iar pentru cele îngrijite în secții cu profil chirurgical:  $D(613) = 0,47, p < 0,01$ .

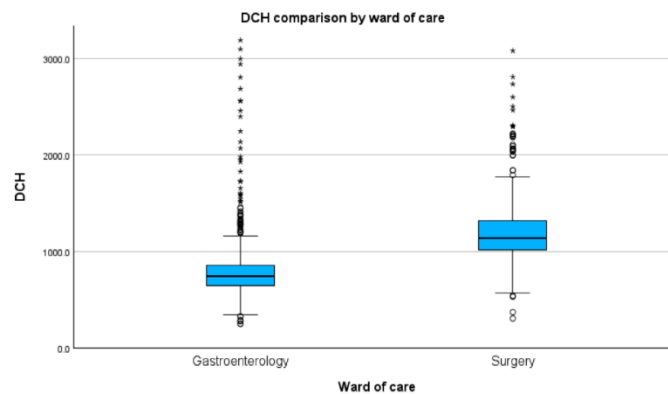


Figura 9 – CMZ stratificat după secția de proveniență.

#### 6.4. Concluzii

Am observat ca CMZ în PA spitalizate în sudul României este 203,8 USD iar mediana costului total de spitalizare 1360,5 USD. O estimare a costului total anual al spitalizărilor aferente PA în România s-ar cifra undeva în jurul a 19 milioane USD. Din cele mai bune cunoștințe pe care le avem la data publicării, acesta reprezintă primul studiu de cost în PA desfășurat la nivel național și probabil unul dintre puținele ce își au origine în Europa de est.

## **7. Date epidemiologice privind pancreatita acută în sudul României**

### **7.1. Introducere**

PA rămâne una dintre principalele patologii tratate în secțiile gastroenterologice la nivel mondial și o cauză frecventă de spitalizare. Incidența estimată de 3,8-74,8 cazuri la 100.000 locuitori în Europa (27). PA rămâne o povară pentru sistemele sanitare chiar dacă 75-80% dintre pacienți vor dezvolta forme ușoare de boală (35). Studiile populaționale recente la nivelul României lipsesc. Ținta noastră a fost să evaluăm datele legate de PA provenite dintr-un centru terțiar mare din București. Obiectivul studiului de față este de a: estima incidența locală, costurile și tabagismul în rândul populației studiate.

### **7.2. Pacienți și metode**

Pentru acest studiu observațional retrospectiv de cohortă, am accesat baza electronică de date a SUUB căutând cazuri de PA în baza codurilor de externare ICD-10: K85, B25.2 și B26.3. Au fost luate în considerare toate cazurile externate din secții cu profil gastroenterologic între 1 iunie 2015 și 1 aprilie 2022.

Chestionarea bazei de date a rezultat un număr de 1074 cazuri consecutive (Tabel 1). Toate cazurile au fost evaluate de autori pentru a se exclude cele codificate greșit, relevând că toate cele 1074 de cazuri obținute au îndeplinit minim două din trei criterii de diagnostic pentru PA. Dintre acestea am descoperit că 126 reprezentau în fapt cazuri de pancreatită cronică acutizată și prin urmare le-am exclus din studiu. Am colectat date privind: sexul, luna internării, numărul de zile de spitalizare, numărul de zile petrecute în serviciul de terapie intensivă (dacă a fost cazul), rezultatul la externare, tipul de severitate conform criteriilor Atlanta revizuite, tipul de morfologie pancreatică în conformitate cu criteriile Atlanta revizuite, etiologia probabilă, mediul de origine (urban / rural), județul de domiciliu, istoricul precedent de PA, tabagismul și costul spitalizării.

Baza de date a fost organizată cu ajutorul Microsoft Excel 2019. Pentru analiza statistică a datelor am folosit analiză tabelară, analiza frecvențelor, regresie liniară, ANOVA, testul chi-pătrat, testul exact Fisher și testul goodness of fit. Toate testele statistice au fost rulate pe IBM SPSS Statistics versiunea 29.0.0.0.

### **7.3. Rezultate**

Spitalul nostru reprezintă un centru terțiar ce servește o populație de aproximativ 950.000 locuitori iar secțiile cu profil gastroenterologic internează circa jumătate dintre cazurile



de PA, cealaltă jumătate fiind atribuită celor chirurgicale. Căutarea noastră a identificat 1074 de cazuri, dintre care 126 erau în fapt pancreatite cronice acutizate. Cele 974 de cazuri consecutive rămase reprezintă totalul cazurilor de PA spitalizate în decurs de 6 ani și 10 luni în cadrul secțiilor gastroenterologice. Bazându-ne pe datele de mai sus, am reușit să estimăm o incidență a PA în sudul României la 29,2 episoade la 100.000 locuitori. Această incidență înseamnă că estimăm aproximativ 5900 de spitalizări anuale la nivel național.

În total, 68,88% (n = 652) cazuri erau reprezentate de bărbați iar vârsta mediană în populația noastră a fost 54 ani (IQR = 15,9). După mediul de origine, 73,1% (n = 692) dintre cazuri proveneau din mediul urban, 25,4% (n = 241) proveneau din rural și restul de 1,4% (n = 14) nu aveau un domiciliu fix pe teritoriul României.

Tabel 5 – Frecvența etiologiilor

Cauză	Număr cazuri	Procent (%)
Etilice	433	45,7
Idiopatică	155	16,4
Biliare	144	15,2
Hipertrigliceridemice	33	3,5
Asociate DZ	28	3,0
Farmacologice	25	2,6
Alcoolice & biliare	21	2,2
Alcoolice & DZ	21	2,2
Alcoolice & hipertrigliceridemice	18	1,9
Hipertrigliceridemice & DZ	17	1,8
Ischemică	14	1,5
Anomalii extrapancreatice	13	1,4
Altele (< 1 %)	25	2,6

Am descoperit că 54,4% dintre cazuri (n = 515) au dezvoltat o formă ușoară, 34,5% (n = 327) o formă moderat-severă iar diferența de 11,1% (n = 105) formă severă de PA. 4,6% (n = 44) dintre cazuri au necesitat admisie în terapia intensivă, rata mortalității în rândul acestora fiind de 38,6% (n = 17) și având o durată medie de ședere în terapia intensivă de 4 zile (+ 0,8). Raportat la întreaga populație de studiu, rata mortalității s-a cifrat la 5,5% (n = 52) cu o rată a celor vindecați/ameliorați de 83,2% (n = 788).

În privința morfologiei pancreatice, am reușit să identificăm informații relevante în rândul a 73,4% dintre cazuri. Cea mai frecvent întâlnită formă de morfologie fiind afectarea interstițială, prezentă în 45,3% (n = 429) dintre cazuri, urmată de 11,3% forme cu pancreas normal morfologic. Necroza, înțeleasă drept colecții necrotice acute sau necroză încapsulată a fost evidențiată în 3,9% dintre cazuri.

#### **7.4. Concluzii**

Am estimat o incidență a PA ce necesită spitalizare de 29,2 cazuri-an/100000 locuitori. Majoritatea cazurilor noastre au fost reprezentate de bărbați (68,9%) și au fost cauzate de abuzul de alcool (45,7%). Dintre cazurile unde am identificat date privind fumatul, o largă majoritate erau fumători activi (68,5%). Majoritatea pacienților noștri au suferit o formă ușoară de boală (54,4%) iar rata totală a mortalității a fost de 5,5%. Modificările pancreatice interstițiale (45,3%) au prevalat în populația de studiu. Costul median zilnic de spitalizare raportat la 748,0 RON. Principalele puncte forte ale studiului sunt numărul mare de cazuri incluse și un risc scăzut de părtinire luând în considerare că acestea au fost externări consecutive. Limitările studiului de față sunt reprezentate de structura retrospectivă a acestuia și proveniența unicentrică a cazurilor. Este nevoie de o extindere a studiilor de profil și către pacienții spitalizați în serviciile chirurgicale astfel încât să se obțină o imagine completă a fenomenului.

### **8. O Descoperire Neașteptată – Coincidența Pancreatitei Acute și a Lobului Riedel**

#### **8.1. Introducere**

Lobul Riedel, denumit după un chirurg german ce l-a descoperit în 1888, reprezintă o variațiune anatomică rară a ficatului, deseori descrisă drept o extensie inferioară a lobului drept hepatic (36). PA este una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare în serviciile gastroenterologice la nivel mondial cu o mortalitate estimată la 5,5% (37). În raportul științific de față prezentăm un caz de diagnostic incidental al lobului Riedel la un pacient de 47 ani diagnosticat cu PA alcoolică.

#### **8.2. Prezentarea cazului**

Pacient de 47 ani, fără istoric medical, fumător activ (30 pachete-an) și potator cronic (5-10 unități alcool zilnic) se prezintă cu durere epigastrică cu iradiere către hipocondrul drept și în posterior, exacerbată la circa 1h post-prandial și acompaniată de greață. Tabloul clinic cu debut cu 12h apriori prezentării în UPU. Pacientul neagă febra și frison.

Pacientul era afebril, prezenta tremor etilic la nivelul membrelor superioare, tegumente și mucoase normal colorate. Abdomenul destins de volum prin meteorism, durere spontană la nivel supravezical, schiță de apărare musculară la nivel epigastric. Ficatul la 5 cm sub rebordul costal de consistență fermă cu marginea inferioară netedă.

Examenul biologic relevă sindrom inflamator nespecific (leucocitoză, proteina C reactivă crescută, VSH prelungit, fibrinogen crescut), macrocitoza liniei roșii, sindrom de citoliză pancreatică (creșterea activității serice a lipazelor și amilazelor), sindrom de citoliză hepatică (transaminaze crescute, coleastăză), hipertrigliceridemie ușoară și scăderea capacității totale de legare a fierului.

Examenul ultrasonografic abdominal de la prezentarea în UPU relevă: colecist de dimensiuni normale, alitiatic; ducte biliare intra-hepatice nedilate, coledoc nedilat; pancreas eterogen, hiperecogen, fără colecții vizibile și fără acumulări lichidiene în regiunea pancreatică; fără lichid liber intraperitoneal.

Examenul CT abdomino-pelvin cu examinare atât nativă cât și post-contrast, indică prezența unui ficat cu dimensiuni crescute (diametru cranio-caudal lob drept 230 mm) și steatoză omogenă alături de un lob Riedel prezent.

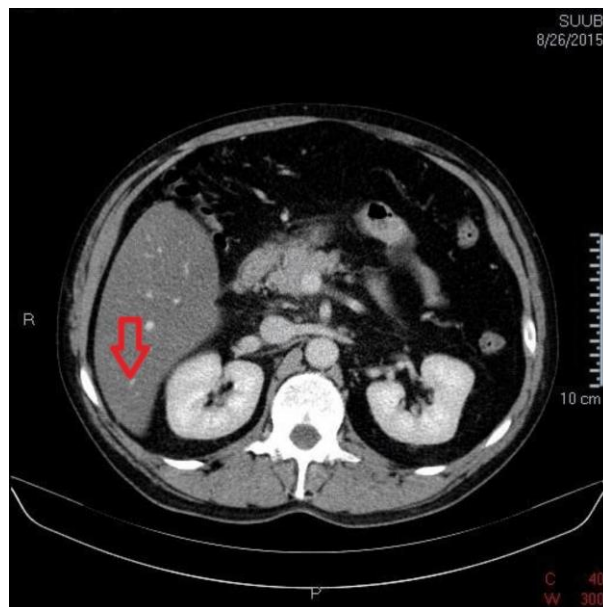


Figura 10 – Lobul Riedel marcat cu săgeată roșie

Pancreasul prezintă dimensiuni mărite alături de o arie de contrast difuz în regiunea cefalo-pancreatică, cu îngroșare semnificativă a grăsimii peripancreatice asociată cu efuziuni și prezența unei lame de lichid de circa 5 mm în preajma fasciei renale anterioare. Figura 8.2. Mai

departe, duodenul (segmentele II și III) prezentau pereți îngroșați cu edem. Colecistul era destins cu pereți supli, aparent alitiazic iar: căile biliare intra-hepatice, calea biliară principală și ductul Wirsung erau nedilate.

După trecerea prin revistă a rezultatelor, pacientul a fost diagnosticat cu PA edematoasă alcoolică alături de următoarele diagnostice secundare: Lob Riedel, hipertrigliceridemie, hepatită alcoolică și sindrom de sevraj alcoolic pe care l-a dezvoltat în perioada 0-72h de la internare cu următorul tablou clinic: tremor etilic, transpirații profuze, tahicardie, agitație psihomotorie.

Pe parcursul internării, pacientul a primit următoarele tratamente: Repaus digestiv 24h și nutriție parenterală cu glucoză 10% 500mL la 12h în condițiile în care pacientul nu a putut tolera sonda nazojejunală, dietă progresivă ulterior. Pentru reechilibrare hidro-electrolitică s-a administrat soluție Ringer 1,5mL/kgc/h cu deescaladare în concordanță cu evoluția: frecvenței cardiace, diurezei și a tensiunii arteriale. Pentru gestionarea fenomenelor algice s-a administrat Paracetamol 500mg la 8h i.v., fenomenele digestive (greață, vărsături) au fost gestionate cu Metoclopramid 10mg la 8h i.v.. Pentru prevenția gastritei de stress am folosit Omeprazol 40mg la 24h. Pentru a controla sindrom de sevraj etanolic am utilizat Diazepam 10mg la 12h i.m. pentru primele 72h de la internare împreună cu Tiamină 200mg la 8h pev și Succinat de Metoprolol 50mg la 24h po pentru controlul frecvenței cardiace.

Sub tratamentul mai sus notat se remarcă o evoluție favorabilă a pacientului prin remisia fenomenelor digestive, algice și a sindromului de sevraj etanolic.

### **8.3. Concluzii**

În această prezentare de caz, lobul Riedel a reprezentat o descoperire imagistică neașteptată aspect similar cu majoritatea situațiilor raportate în literatura de specialitate. Nu este clar dacă lobul Riedel a jucat vreun rol în promovarea patogenezei PA. Deși improbabil, nu putem exclude dincolo de orice tăgadă că modificarea anatomiei de prezența lobului Riedel nu a promovat o creștere a presiunii din arborele biliaro-pancreatic care să fi avut un rol în promovarea mecanismelor patogenezei din PA. Existența variației anatomice mai sus dezbătute necesită cercetare mai aprofundată în vederea descrierii exacte a implicației ei asupra altor patologii. Rezumând, prezența sincronă a celor două situații medicale este cel mai probabil o coincidență.

## 9. Un Tratament Angiografic pentru un Pseudoanevrism Pancreatic

### 9.1. Introducere

Pseudoanevrismul pancreatic (PaP) este un pseudoanevrism visceral arterial. Prevalența estimată a acestuia de câteva serii de cazuri se cifrează între 1,3 și 10% din totalul complicațiilor PA. Cele mai frecvent afectate artere de apariția PaP sunt: artera lienală (50%), artera gastroduodenală (20%), artera pancreaticoduodenală (10%) în timp ce diferența afectează artera hepatică proprie și ramurile arterei mezenterice superioare (38). Tabloul clinic este nespecific, majoritatea pacienților fiind asimptomatici. În caz de efracție tabloul clinic poate include: durere abdominală iterativă, hemoragie digestivă, anemie de cauză obscură și expansiunea rapidă a unui pseudochist cu dimensiuni stabile precedent (39). Angiografia este standardul de aur în determinarea diagnosticului și reprezintă de asemenea și o metodă curativă. Angiografia CT și Angiografia IRM poate fi utilizată cu succes în localizarea leziunii.

### 9.2. Prezentarea cazului

Pacient de 40 ani, potator și fumător activ, cu multiple episoade precedente de PA recurentă în istoric, se prezintă la Spitalul Clinic Colentina cu durere supramezocolică cu iradiere posterioară, greață și alterarea stării generale de sănătate. Examenul paraclinic la internare indică creșterea activității serice a amilazelor și lipazelor. Pe perioada spitalizării, pacientul prezintă un episod de șoc hemoragic (hipotensiune arterială, tahicardie, anemie acută, paloare tegumentară etc). Se realizează un CT abdominal cu contrast care identifică un pseudochist pancreatic cu conținut hematic ce măsoară 51 mm localizat în raport cu artera pancreaticoduodenală inferioară.



Figura 11 – Pseudoanevrismul pancreatic. Secțiune CT.

La internare în SUUB, pacientul era cașectic, avea paloare mucoasă și tegumentară, prezenta durere abdominală difuză cu schiță de apărare musculară în epigastru, hipotensiv (TA = 90/50 mmHg), tahicardic (frecvență cardiacă = 120 bpm regulat). Examenul de laborator relevă: reducerea masei eritrocitare (hematocrit = 26,5%), anemie hipocromă (hemoglobină = 8,5 g/dL, MCHC = 32,2 g/dL), trombocitoză (468000/mL), hiposideremie (fier seric = 27mg/dL), activitate serică crescută a lipazelor (148 U/L, 1,5 ori peste valoarea de referință) și a amilazelor (200 U/L, 1,5 ori peste valoarea de referință), fibrinogen scăzut (159,56 mg/dL).

Examenul angiografic a decelat, similar cu rezultatul CT de la spitalul de referință, un PaP la nivelul arterei pancreaticoduodenale inferioare, tip IIA2 conform clasificării Pang. S-a realizat o angioembolizare cu ajutorul unui dispozitiv VortX (Boston Scientific, SUA) fără complicații periprocedurale. Figurile 9.2. și 9.3. S-a reușit astfel excluderea completă a PaP din sistemul vascular. Pacientul a fost externat 48h mai târziu.



Figura 11 – Angiografie după embolizare selectivă.

### **9.3. Concluzii**

Standardul de aur în tratamentul curativ al PaP efractate este reprezentat de embolizarea selectivă endovasculară. În raportul științific de mai sus s-a reușit o astfel de tehnică aplicată unui tânăr cu PA recurentă.

## **10. Concluzii și Contribuții Personale**

### **10.1. Concluzii**

Rezultatele cercetării doctorale de față pot fi sumarizate astfel:

1. Am estimat costul total al spitalizărilor de PA în România la aproximativ 19 milioane USD anual;
2. Costul median zilnic de spitalizare în centrul nostru: 203,8 USD. Costul median total de spitalizare în centrul nostru cifrat la 1360,5 USD;

3. Factorii ce pot promova creșterea costurilor sunt: vârsta înaintată, admisia în ATI, mortalitatea intra-spitalicească, severitatea, dezvoltarea colecțiilor necrotice acute, etiologia biliară și sexul feminin;
4. Majoritatea cazurilor provenite din secțiile de profil gastroenterologic au fost reprezentate de bărbați (68,9%).
5. Etiologiile principale ale cazurilor provenite din secțiile cu profil gastroenterologic au fost: etilică (45,7%), idiopatică (16,4%), biliară (15,2%), hipertrigliceridemică (3,5%), diabetul zaharat (3,0%) și farmacologică (2,6%);
6. Ponderea complicațiilor locale în rândul cazurilor provenite din secțiile cu profil gastroenterologic a fost: Interstițială (45,3%), Fără modificări pancreatice (11,3%), colecții fluide peripancreatice acute (7,4%), pseudochist (5,5%), colecții necrotice acute (3,5%), necroză încapsulată (0,4%). Într-o proporție de 26,6% nu s-au putut identifica complicații locale din lipsa datelor;
7. În baza datelor disponibile, am estimat rata incidenței PA ce necesită spitalizare în regiunea de sud a României la 29,2/100.000 locuitori;
8. În rândul cazurilor provenite din secțiile de profil gastroenterologic ponderile severităților conform criteriilor Atlanta revizuite sunt: forme ușoare (54,4%), forme moderat-severe (34,5%), forme severe (11,1%);
9. Dintre cazurile gastroenterologice 4,6% au necesitat admisie în ATI. Durata mediană de admisie în ATI a fost de 4 zile;
10. Legat de rezultatul la externare, din rândul cazurilor gastroenterologice reținem următoarele ponderi: vindecați sau ameliorați (83,2%), externați la cerere (8,2%), transferați către alte unități medicale (2,7%), staționar (0,3%). Rata mortalității: 5,5%;
11. Severitatea la externare a cazurilor asociate DZ în conformitate cu criteriile Atlanta revizuite a fost: formă ușoară (30,9%), moderat severă (40,0%), severă (29,1%). În comparație cu celelalte cazuri de PA s-a observat o asociere semnificativ statistică ( $p < 0,01$ ) între formele severe de boală și etiologia diabetică.

## **10.2. Contribuții personale**

1. Dezvoltarea unui nou registru de PA cu acoperire regională la momentul efectuării studiilor aferente cercetării doctorale dar cu potențial de dezvoltare național;
2. Identificarea costurilor de spitalizare aferente PA la nivel național;
3. Evidențierea diabetului zaharat ca factor nefavorabil de cauzalitate în PA;
4. Profilarea fenomenului PA la nivel regional.

### **10.3. Limitele studiului**

1. Caracterul retrospectiv al studiului;
2. Caracterul uni-centric al studiului;
3. Lipsa semnificativă a datelor privind: tabagismul, istoricul pacientului apriori intrării în sistemul SUUB;
4. Lipsa moderată a datelor privind morfologia pancreatică;
5. Caracterul limitat temporal al registrului sursă;
6. Lipsa profunzimii datelor privind cazurile, respectiv lipsa datelor privind: probele biologice, comorbidități, antecedente heredo-colaterale etc.

### **10.4. Direcții viitoare de cercetare**

1. Proveniența uni-centrică a cazurilor studiate. Ulterior studiului doctoral acest aspect a fost rezolvat având în prezent: 79 cazuri prelucrate provenite de la IC Fundeni, 902 cazuri în curs de prelucrare provenite din Spitalul Universitar Clinic de Urgență Elias, 336 cazuri în curs de prelucrare provenite din Spitalul Clinic de Urgență București respectiv acorduri avansate de preluare a datelor din alte două unități spitalicești (Spitalul Clinic Militar de Urgență Dr. Carol Davila București și Spitalul Clinic Județean de Urgență Bihor Oradea);
2. Lipsa datelor de laborator și a comorbidităților aferente cazurilor prelucrate. Ulterior studiului doctoral acest aspect a fost rezolvat parțial, la data redactării acestei teze (12 aprilie 2024) având 2117 cazuri în faza II a registrului BUC-API (date complete privind hemogramele) și 1217 cazuri prelucrate în faza III a registrului BUC-API (date parțiale privind probele biochimice). Într-o faza ulterioară vor fi adresate și comorbiditățile cazurilor;
3. Posibilitatea identificării unor patologii silențioase clinic în cohortă. La data redactării acestei teze doctorale planificăm în cohorta noastră un screening genetic de detectare a hiperchilomicronemiei familiale. Screening-ul genetic se va realiza în rândul pacienților din subgrupul etiologiei hipertrigliceridemice în baza unui scor de risc;
4. Imposibilitatea de a generaliza la nivel național rezultatele privind costurile. Planificăm să adresăm acest aspect prin reluarea studiului după ce vom avea date din suficiente unități spitalicești distribuite relativ uniform la nivel național;
5. Dificultatea de a estima incidența PA la nivel național. Planificăm să adresăm acest aspect prin reluarea studiului după ce vom avea date din suficiente unități spitalicești distribuite relativ uniform la nivel național;
6. Numărul relativ scăzut de PA asociate DZ. Planificăm să reluăm studiul odată cu creșterea numărului de cazuri din registru;



7. Efectuarea de studii prospective în baza acestui registru prin contactarea în mod activ a pacienților incluși;
8. Monitorizarea în dinamică a cohorței pentru identificarea sechelelor pe termen lung asociate PA.

### 11. Bibliografie selectivă

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Jensen ET, Kim HP, Egberg MD, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. februarie 2022;162(2):621–44.
2. Li C li, Jiang M, Pan C qiu, Li J, Xu L gang. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990–2019. *BMC Gastroenterol*. 25 august 2021;21:332.
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. ianuarie 2013;62(1):102–11.
4. Ehrhardt JD, Gomez F. Embryology, Pancreas. În: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citată 20 februarie 2024]. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545243/>
5. Drăghia F, Negoii I, Drăghia A, Negoii R. Aparatul digestiv, lucrări practice. Editura Universitară Carol Davila;
6. Bazira PJ, Mahadevan V. Anatomy of the pancreas and spleen. *Surgery (Oxford)*. 1 aprilie 2022;40(4):213–8.
7. P L. Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldruse, Inaugural Dissertation. Gustav Lange [Internet]. 1869 [citată 20 februarie 2024]; Disponibil la: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1570854175582054784>
8. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 28 martie 2009;15(12):1427–30.
9. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Medical Clinics of North America*. 1 iulie 2008;92(4):889–923.
10. Ganguly D, Chandra A. Cullen Sign and Grey Turner Sign in Acute Pancreatitis. *The American Journal of Medicine*. 1 decembrie 2022;135(12):e437–8.
11. Frank B, Gottlieb K. Amylase normal, lipase elevated: is it pancreatitis?: A case series and review of the literature. *The American Journal of Gastroenterology*. 1 februarie 1999;94(2):463–9.
12. Scaglione M, Casciani E, Pinto A, Andreoli C, De Vargas M, Gualdi GF. Imaging Assessment of Acute Pancreatitis: A Review. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 1 octombrie 2008;29(5):322–40.
13. American College of Gastroenterology Guideline: Management o... : Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG [Internet]. [citată 25 februarie 2024].

Disponibil la:

[https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/09000/american\\_college\\_of\\_gastroenterology\\_guideline\\_.6.aspx](https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2013/09000/american_college_of_gastroenterology_guideline_.6.aspx)

14. Sotoudehmanesh R, Hooshyar A, Kolahdoozan S, Zeinali F, Shahraeeni S, Keshtkar AA. Prognostic Value of Endoscopic Ultrasound in Acute Pancreatitis. *Pancreatology*. 1 martie 2011;10(6):702–6.
15. Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. 1 decembrie 2008;57(12):1698–703.
16. Hagjer S, Kumar N. Evaluation of the BISAP scoring system in prognostication of acute pancreatitis – A prospective observational study. *International Journal of Surgery*. 1 iunie 2018;54:76–81.
17. Hoilat GJ, Mathew G, Ahmad H. Pancreatic Pseudoaneurysm. În: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citat 26 februarie 2024]. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430937/>
18. Gapp J, Tariq A, Chandra S. Acute Pancreatitis. În: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citat 26 februarie 2024]. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482468/>
19. Crockett SD, Wani S, Gardner TB, Falck-Ytter Y, Barkun AN, Crockett S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 1 martie 2018;154(4):1096–101.
20. Wang Z, Shi K, Mo S, Liu Z, Yao J. A meta-analysis of Lactate Ringer’s solution versus Normal Saline in the treatment of acute pancreatitis. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 13 decembrie 2023 [citat 26 februarie 2024]; Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021057052300496X>
21. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th edition. Saunders; 2015.
22. Lee DW, Cho CM. Predicting Severity of Acute Pancreatitis. *Med Lith*. iunie 2022;58(6):787.
23. Matta B, Gougol A, Gao X, Reddy N, Talukdar R, Kochhar R, et al. Worldwide Variations in Demographics, Management, and Outcomes of Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. iunie 2020;18(7):1567-1575.e2.
24. Nawacki L, Gluszek S. Hospital mortality rate and predictors in acute pancreatitis in Poland: A single-center experience. *Asian J Surg*. ianuarie 2024;47(1):208–15.
25. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas*. noiembrie 2007;35(4):302–7.
26. Ong KL, Stafford LK, McLaughlin SA, Boyko EJ, Vollset SE, Smith AE, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to

- 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 15 iulie 2023;402(10397):203–34.
27. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyingoh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 1 ianuarie 2022;162(1):122–34.
28. Zhi M, Zhu X, Lugea A, Waldron RT, Pandol SJ, Li L. Incidence of New Onset Diabetes Mellitus Secondary to Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 31 mai 2019;10:637.
29. Paragomi P, Papachristou GI, Jeong K, Hinton A, Pothoulakis I, Talukdar R, et al. The relationship between pre-existing diabetes mellitus and the severity of acute pancreatitis: Report from a large international registry. *Pancreatology*. ianuarie 2022;22(1):85–91.
30. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. ianuarie 2011;34(Suppl 1):S62–9.
31. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, Ansari D, Nilsson J, Persson U, et al. Acute pancreatitis – costs for healthcare and loss of production. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. decembrie 2013;48(12):1459–65.
32. Valverde-López F, Wilcox CM, Redondo-Cerezo E. Evaluation and management of acute pancreatitis in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. decembrie 2018;41(10):618–28.
33. Lilja HE, Leppäniemi A, Kempainen E. Utilization of Intensive Care Unit Resources in Severe Acute Pancreatitis.
34. Durrani R, Murphy O, Kibeida A, Fitzpatrick G. Severe acute pancreatitis in ICU: a 5-year audit. *Crit Care*. 17 martie 2014;18(1):P197.
35. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology*. 2017;17(2):155–65.
36. Zamfir R, Braşoveanu V, Boroş M, Herlea V, Popescu I. Hepatocellular carcinoma in Riedel's lobe. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(1):121–3.
37. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 1 august 2022;82(12):1251–76.
38. Verde F, Fishman EK, Johnson PT. Arterial Pseudoaneurysms Complicating Pancreatitis: Literature Review. *Journal of Computer Assisted Tomography*. februarie 2015;39(1):7.
39. Abdelgabar A, d'Archambeau O, Maes J, Van den Brande F, Cools P, Rutsaert RR. Visceral artery pseudoaneurysms: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Reports*. 4 mai 2017;11(1):126.