

Metabolikus zsírmáj hatása akut pancreatitisben szenvedő betegekben: következményei a betegség kimenetelére és kezelésében

Doktori Értekezés

Gyógyszertudományok Doktori Iskola

Iskolavezető: Prof. dr. Pintér Erika

Transzlációs Medicina Alprogram

Alprogram vezető: Prof. dr. Hegyi Péter



dr. Váncsa Szilárd

Transzlációs Medicina Intézet, Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem

Témavezetők:

Prof. dr. Hegyi Péter, PhD

Transzlációs Medicina Intézet, Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

Transzlációs Medicina Központ, Semmelweis Egyetem, Budapest

dr. Pár Gabriella, PhD

I. Belgyógyászati Klinika, Klinikai Központ, Orvostudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem,
Pécs

Pécs, 2023

Tartalomjegyzék

1. Publikációk	3
1.1. Tudományos mutatók (2023.06.16 szerint).....	3
1.2. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk	3
2. Vízió	4
3. Misszió.....	4
4. Konkrét célok.....	4
5. Bevezető	5
5.1. Témaválasztás.....	5
5.1.1. Akut pancreatitis.....	5
5.1.2. Zsír máj betegség.....	5
5.1.3. Nem alkoholos zsír máj betegség	5
5.1.4. Metabolikus zsír máj betegség	6
5.2. Megoldandó probléma.....	6
5.3. A kutatás lehetséges következményei	7
5.4. Célkitűzés és hipotézisek.....	7
6. A NAFLD/FLD és az AP lefolyása közötti kapcsolat jelenlegi evidenciájának irodalmi áttekintése	8
6.1. Anyag és módszertan.....	8
6.1.1. Információ forrás	8
6.1.2. Keresési stratégia.....	8
6.1.3. Cikkszelekció	8
6.1.4. Adatgyűjtés.....	8
6.1.5. Cikken belüli törzítés mérése	9
6.1.6. Statisztikai elemzés	9
6.2. Eredmények.....	9
6.2.1. Keresés és szelekció	9
6.2.2. Az elemzésbe bevont cikkek alap jellemzői.....	9
6.2.3. Eredmények: FLD vs. no FLD	9
6.2.4. Eredmények: NAFLD vs. no NAFLD.....	10
6.3. Eredmények összefoglalása.....	10
6.4. A gyakorlatra, a kutatásokra és a politikai döntéshozókra gyakorolt hatás	11
7. Prospektív nemzetközi regiszterelemzés a MAFLD és az AP lefolyása kapcsolatáról....	13
7.1. Anyag és módszertan.....	13
7.1.1. Metabolikus zsír máj betegség meghatározása.....	13

7.1.2.	Beteg szelekció.....	13
7.1.3.	Végpontok és változók	14
7.1.4.	Statisztikai elemzés	14
7.2.	Eredmények.....	14
7.2.1.	Minden harmadik AP-ban szenvedő betegnek MAFLD-je van	14
7.2.2.	A MAFLD független kockázati tényező az AP súlyosságában, de nem a kórházi mortalitásban.....	17
7.2.3.	A MAFLD dózisfüggően növeli a súlyos akut pancreatitis esélyét	17
7.2.4.	A MAFLD hatása jelentősebb azoknál a betegeknél, akik nem fogyasztanak alkoholt, 60 év alatti életkorban, valamint a hasi ultrahang alapján diagnosztizált steatosis esetén	18
7.3.	Eredmények összefoglalása.....	20
7.3.1.	Erősségek és gyengeségek.....	20
7.4.	Következtetések.....	21
7.5.	A gyakorlatra, a kutatásokra és a politikai döntéshozókra gyakorolt hatás	21
8.	Saját hozzájárulás és jövőbeli tervek.....	22
9.	Referenciák.....	23

1. Publikációk

1.1. Tudományos mutatók (2023.06.16 szerint)

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:	2
Összesített impakt faktor:	11.108
Q1: 1, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0, nem besorolt: 1	
További első vagy utolsó szerzős közlemények:	6
Összesített impakt faktor:	29.091
Q1: 6, Q2: 0, Q3: 0, Q4: 0	
További társszerzős közlemények:	38
Összesített impakt faktor:	255.518
Q1: 34, Q2: 3, Q3: 0, Q4: 1	
Google Scholar szerinti idézettség:	635
https://scholar.google.com/citations?user=XTt5lw8AAAAJ&hl=en	
Hirsch Index:	14
MTMT szerinti idézettség:	433
https://m2.mtmt.hu/gui2/?type=authors&mode=browse&sel=10071961	
Hirsch Index:	10

1.2. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

n=2, összesített impakt faktor: 11.108

1. **Váncsa S**, Sipos Z, Váradi A, Nagy R, Ocskay K, Juhász MF, Márta K, Teutsch B, Mikó A,..., Hegyi P. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with acute pancreatitis with more severe course: post hoc analysis of a prospectively collected international registry. UEG Journal. 2023 Apr 16; 11(4):371. doi: 10.1002/ueg2.12389. **(Q1, IF: 6.866)**
2. **Váncsa S**, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Hegyi PJ, Pécsi D, Mikó A, Erőss B, Erős A, Pár G. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2020 Aug 20;9(9):2698. doi: 10.3390/jcm9092698. **(in 2020 not classified in SJR, 2020 IF: 4.242)**

2. Vízió

A metabolikus zsírmájbetegség (MAFLD) és az akut pancreatitis (AP) előfordulásának és súlyosságának csökkentése a közös mechnizmusok felderítése által, valamint hatékony megelőzési és kezelési stratégiák kidolgozásával.

3. Misszió

Kutatásunk célja a MAFLD és az AP kapcsolatában szerepet játszó biológiai és klinikai tényezők azonosítása, valamint a MAFLD-ben szenvedő betegek AP súlyosabb lefolyásának hátterében álló mechanizmusok meghatározása. Ezt első körben az irodalom áttekintésével, második körben saját adatok elemzésével tudjuk elérni. Végző célunk, hogy bizonyítékokon alapuló iránymutatásokat dolgozzunk ki a MAFLD és az AP megelőzésére és kezelésére, valamint javítsuk az e betegségekben érintett betegek kimenetelét és életminőségét.

4. Konkrét célok

- A nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) és az AP lefolyásának összefüggésére vonatkozó jelenlegi ismeretek vizsgálata.
- A MAFLD prevalenciájának vizsgálata AP szenvedő betegek körében, valamint a MAFLD hatásának meghatározása az AP súlyosságára és klinikai lefolyására.
- Prognosztikus modellek kidolgozása a súlyos AP kialakulásának magas kockázatának kitett MAFLD-s betegek korai felismerésére.
- Javaslatok kidolgozása a MAFLD és az AP megelőzésére és kezelésére, valamint ezen ismeretek terjesztése az egészségügyi szolgáltatók és a betegek körében világszerte.

5. Bevezető

5.1.Témaválasztás

5.1.1. Akut pancreatitis

Az akut pancreatitis (AP) egy súlyos gyomor-bélrendszeri betegség, amely világszerte jelentős számú embert érint, évente 23-49/100 000 közötti megbetegedést okoz (1, 2). Ez rávilágít a probléma nagyságrendjére és a közegészségügyre gyakorolt hatására. Sajnos az AP magas mortalitással és morbiditással jár, ami jelentős kihívásokat jelent.

Bár a betegség lefolyása az esetek 70-75%-ban enyhe, mégis jelentős panaszokat okozhat és orvosi ellátást igényel (3, 4). Az esetek fennmaradó 25-30%-ában azonban a betegség lefolyása lehet középsúlyos vagy súlyos, mely magas halálozási arányhoz vezethet, egyes esetekben akár az 50%-ot is elérheti (3). Ez hangsúlyozza az AP korai diagnosztizálásának és megfelelő kezelésének kritikus fontosságát a súlyos AP-ba való progresszió megelőzése és a szövődmények kockázatának csökkentése érdekében. Elengedhetetlen annak biztosítása, hogy a betegek azonnali és hatékony kezelésben részesüljenek a további szövődmények megelőzése és gyógyulási esélyeik javítása érdekében.

5.1.2. Zsír máj betegség

A zsírmáj betegség, más néven steatosis, egy olyan megbetegedés, amelyet a zsírfelesleg felhalmozódása jellemez a májban. A zsírmáj betegségnek két típusa van: nem alkoholos zsírmáj betegség (NAFLD) és alkoholos májbetegség (ALD). Mind az ALD, mind a NAFLD komoly egészségügyi kihívások, és előfordulásuk minden évtizedben növekszik (5).

5.1.3. Nem alkoholos zsírmáj betegség

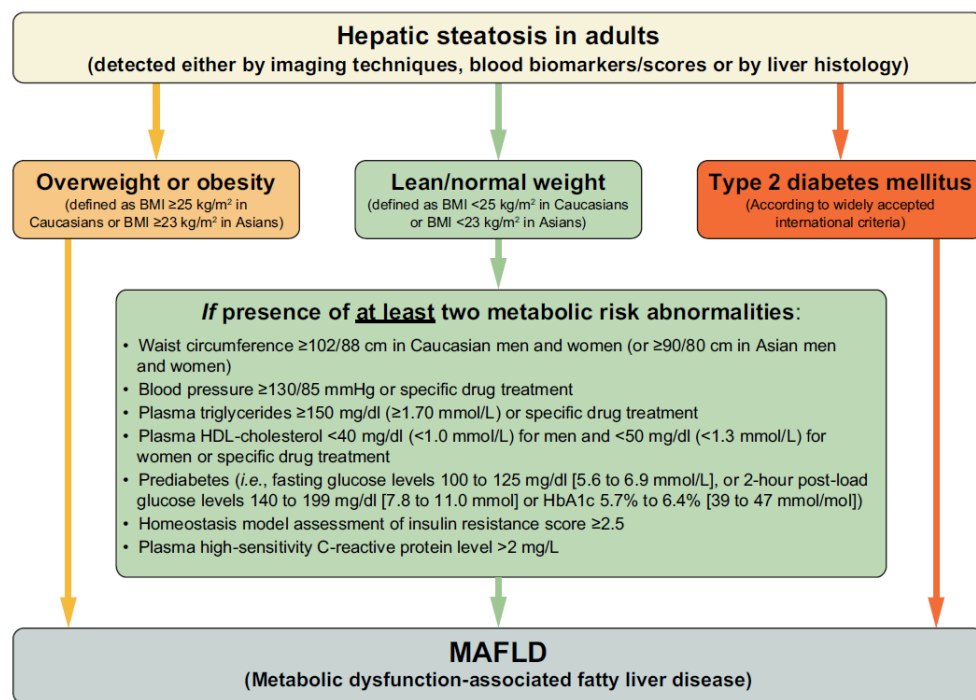
A NAFLD-ről rendkívül fontos beszélni, mivel előfordulása és gyakorisága évtizedről évtizedre növekszik. Jelenleg a nyugati országok általános lakosságának kb. 25-35%-át, míg az ázsiai országok lakosságának 5-15%-át érinti a NAFLD (6). Azonban ezek az arányok még magasabbak a 2-es típusú cukorbetegségben, elhízásban vagy súlyos elhízásban szenvedő emberek esetében, ahol az előfordulás 60-70% és 75-92% között mozog, az általános lakossághoz viszonyítva (7).

Az elhízás előfordulása az Egyesült Államokban folyamatosan növekszik, és az utóbbi három évtizedben 10%-ról 60%-ra emelkedett (7), ami az egyik fő tényezőnek számít a NAFLD növekvő előfordulásában. Ezt a betegséget összefüggésbe hozták a magas kalóriatartalmú étrenddel, a túlzott mennyiségű telített zsírok, finomított szénhidrátok,

cukrozott italok, magas fruktózbevitel és a nyugati étrend fogyasztásával, amelyek mind hozzájárulhatnak a testsúlygyarapodáshoz és az elhízáshoz (8).

5.1.4. Metabolikus zsírmáj betegség

A jelenlegi irányelvek és legújabb publikációk alapján a NAFLD-t a májsejtek legalább 5%-os zsírosodásaként definiálják, a jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás vagy más ismert májbetegség okának hiányában (9). Azonban Eslam és mtsai.(10) egy új "pozitív" diagnosztikai kritériumrendszert javasol a MAFLD (metabolikus zsírmáj betegség) diagnózisára, amely nem támaszkodik az alkoholfogyasztásra vagy kísérő májbetegségekre. Ezek a kritériumok a zsír felhalmozódásának bizonyítékaira épülnek a májban, amelyeket a szövettani (biopszia), képalkotó eljárások vagy vérbiomarkerek igazolnak, és legalább egy további kritérium kell jelen legyen a következőkből: (1) túlsúly/elhízás, (2) 2-es típusú cukorbetegség jelenléte vagy (3) anyagcsere-szabályozási rendellenesség bizonyítéka (1. ábra).



1.ábra A MAFLD-re vonatkozó javasolt diagnosztikai kritériumok bemutatása, amely bemutatja a pozitív diagnózishoz szükséges lépéseket (9).

5.2. Megoldandó probléma

A munkacsoportunk nemrégiben végzett irodalom kutatása érdekes eredményeket mutatott a FLD/NAFLD és AP közötti kapcsolatról. Eredményeink alapján, mind a NAFLD

(Esélyhányados OR = 3.39, 95% CI = 1.52–7.56), mind a FLD (OR = 3.68, 95% CI = 2.16–6.29) függetlenül növeli a középsúlyos és súlyos AP kialakulásának esélyét (11).

Annak ellenére, hogy ezeknek az eredményeknek jelentős következményei vannak, a NAFLD jelenleg nem szerepel az AP kockázatbecslésében. Eslam és mtsai.(10) 2020-ban javasoltak új diagnosztikai kritériumokat a NAFLD-re és átnevezték MAFLD-re a zsírosodás és a metabolikus tényezők alapján. Bár a MAFLD prognosztikai szerepe kimutatható más akut betegségekben, szerepe az AP-ban még nem lett tanulmányozva (12).

Tekintettel a NAFLD és az AP közötti kapcsolatra, a MAFLD hasonló hatással lehet az AP kialakulására és prognózisára a közös anyagcsere-faktorok miatt. Azonban további kutatás szükséges a MAFLD szerepének vizsgálatához az AP-ban.

5.3.A kutatás lehetséges következményei

Az eredményeink alapján a MAFLD/ NAFLD-ben szenvedő AP betegek pontosabb kivizsgáláson fognak átesni és különös figyelmet fognak fordítani az AP kezelése során.

A MAFLD és AP kapcsolatának azonosításával javíthatjuk a kockázatbecslést és megfelelő kezelési stratégiákat dolgozhatunk ki a MAFLD-vel és AP-vel rendelkező betegek számára. Emellett eredményeink hangsúlyozzák a metabolikus tényezők, például a MAFLD felismerésének és kezelésének fontosságát az AP kezelésében, ami potenciálisan javíthatja a betegek kimenetelét.

5.4.Célkitűzés és hipotézisek

Ez a dolgozat részletesen kifejti első sorban (I) a témában írt átfogó **szisztematikus áttekintő közleményünk és meta analízisünk** eredményeit, (11) másod soron (II) a **regiszter elemzésünk** révén új evidenciát szolgáltatunk a MAFLD és AP kapcsolatáról (13). A következő célokat tűztük ki:

- A jelenlegi bizonyítékok összefoglalása a NAFLD és az AP lefolyása közötti kapcsolatról.
- A MAFLD prognosztikai szerepének vizsgálata az AP lefolyásában. A hipotézisünk az volt, hogy a MAFLD jelenléte esetén az AP lefolyása súlyosabb lenne.
- A különböző MAFLD típusok további vizsgálata. Különböző hatást feltételeztünk az egyes MAFLD csoportokban az AP-re.

6. A NAFLD/FLD és az AP lefolyása közötti kapcsolat jelenlegi evidenciájának irodalmi áttekintése

6.1. Anyag és módszertan

Kutatásunk a PRISMA szisztematikus áttekintő közleményekről szól irányelveket követi, biztosítva ezzel a transzparenciát, reprodukálhatóságot és pontosságot (14). A tanulmány protokollját a PROSPERO adatbázisában regisztráltuk (regisztrációs szám: CRD42019123416).

6.1.1. Információ forrás

A releváns tanulmányok azonosítása érdekében alapos és átfogó szisztematikus irodalomkutatást végeztünk hét jelentős orvosi adatbázisban. Ezek az adatbázisok a következők: PubMed, EMBASE, Web of Science, CENTRAL, WHO globális egészségügyi könyvtár, Scopus és ClinicalTrial.gov.

6.1.2. Keresési stratégia

Vizsgálatunk olyan felnőtt (18 év feletti) betegekre irányult (P), akiknél különböző okok miatt AP-t diagnosztizáltak. Pontosabban, az FLD vagy NAFLD (E) hatását vizsgáltuk a betegség kimenetelére az FLD vagy NAFLD (C) nélküli csoporthoz képest. Elsődleges célunk a kórházi és az általános mortalitás felmérése volt, míg a másodlagos kimenetek között szerepelt az AP súlyossága, helyi szövődmények, mint akut peripancreas folyadékgyülem (APFC), akut nekrotikus gyülem (ANC), hasnyálmirigy pszeudociszta (PP), szisztémás gyulladásos válasz szindróma (SIRS) és a kórházi kezelés időtartama (LOH).

6.1.3. Cikkszelekció

A cikkek kiválasztása és elemzése során a Cochrane kézikönyvet követtük (15, 16). Két egymástól független vizsgáló külön-külön vizsgálta az adatbázisokból kigyűjtött cikkeket, előbb cím, majd absztrakt és teljes közlemény szerint. Minden szinten összehasonlították a találatokat. A szelekció során az EndNote X7.4 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, US) referencia kezelő programot használtuk.

6.1.4. Adatgyűjtés

Az adatgyűjtésért két független vizsgáló végezte egy előre meghatározott adatextrakciós táblázatba, mely a Microsoft Excel (Office 365, Microsoft, Redmond, WA, US) programban lett létrehozva. Az adatextrakció végén az adatok helyességét összehasonlították.

6.1.5. Cikken belüli torzítás mérése

Az elemzésbe bevont cikkek minőségét a Quality in Prognosis Studies (QUIPS) eszköz segítségével végeztük (17). Ezt kimondottan prognosztikus vizsgálatok elemzésére fejlesztették ki, mely segítségével fény derül az eredmények torzításához hozzájáruló tényezőkre.

6.1.6. Statisztikai elemzés

A meta analitikai számításokat két statisztikai program segítségével végeztük, nevezetül a Stata 15.1 adatelemző és statisztikai program (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA) és a Comprehensive Meta-Analysis (version 3, Biostat Inc., Englewood, NJ, USA). A számításokat egy képzett biostatistikus segítségével végeztük. Összegzett esély hányadosokat (odds ratio - OR) és súlyozott átlag különbségeket (weighted mean difference - WMD) számítottuk 95% konfidencia intervallummal a NAFLD/ FLD-vel rendelkező és nélküli csoportok között. A számításokra a random-effekt modellt használtuk a DerSimonian–Laird módszerrel (18).

6.2. Eredmények

6.2.1. Keresés és szelekció

A tanulmányunkba összesen 15 közleményt vontunk be, melyből 13-at a matematikai számításokba is.

6.2.2. Az elemzésbe bevont cikkek alap jellemzői

Az összes tanulmány retrospektív kohorsz vizsgálat volt. A tanulmányok többsége (n=11/13) a módosított Atlanta klasszifikációt (19) vagy az 1992-ben kiadott Atlanta klasszifikáció (20) használta az AP súlyosságának meghatározására. Továbbá, néhány vizsgálat más súlyossági besorolást is használt, mint például a CTSI (Computed Tomography Severity Index) vagy az MRSI (Magnetic Resonance Severity Index) (21) hogy még pontosabb besorolást szolgáltatassanak. Ezek a besorolási rendszerek standardizálják a betegek súlyossági beosztását és értékes betekintést nyújthatnak a betegség lefolyásába és a betegek lehetséges kimenetelére.

6.2.3. Eredmények: FLD vs. no FLD

1. Táblázat magába foglalja a tanulmányunk legfontosabb eredményeit.

Először az FLD-ről általánosságban közlő publikációk alcsoportját elemeztük. Eredményeink alapján, az AP-ban szenvedő betegeknél az FLD jelenléte a kórházi mortalitás magasabb kockázatával járt együtt, továbbá növelte kombináltan a középsúlyos és súlyos és önállóan a súlyos AP esélyét.

A vizsgálatba bevont öt tanulmány szerint, a FLD többi alapbetegségtől függetlenül is növelte kombináltan a középsúlyos és súlyos AP esélyét (OR=3.68, CI: 2.16–6.29).

További elemzések a lokális szövődmények nagyobb kockázatát mutatták, AP betegnél a FLD növelte az akut nekrotikus gyülem (OR=3.08, CI: 2.44–3.90), akut peripancreas folyadékgyülem (OR=3.27, CI: 1.97–5.42), és hasnyálmirigy pszeudociszta (OR=2.69, CI: 1.64–4.40) esélyét a FLD-vel nem rendelkező csoporthoz képest. Ezenkívül a SIRS gyakoribb volt a FLD-s AP betegek esetében (38.19% vs. 18.63%; OR=2.39, CI: 1.74-3.28). Végül, öt tanulmány alapján a kórházi tartózkodás időtartama hosszabb volt a FLD-s betegeknél, mint a nem FLD-s csoportban (WMD=1.46 nap, CI: 0.54-2.39).

6.2.4. Eredmények: NAFLD vs. no NAFLD

A tanulmányunk azt találta, hogy a mortalitási arányok magasabbak voltak a NAFLD-s betegeknél a NAFLD nélküliekhez képest. Azonban a különbség nem érte el a statisztikai szignifikanciát (OR=2.81, CI: 0.39–20.03). A középsúlyos vagy súlyos AP kialakulásának esélye 2.64-szer magasabb volt a NAFLD-s betegeknél (OR=2.64, CI: 1.37–5.11). A súlyos AP kialakulásának esélye is magasabb volt a NAFLD csoportban (OR=2.21, CI: 1.70–2.88). Ezenkívül három cikk elemzése azt mutatta, hogy a NAFLD független prediktora volt a súlyos AP-nek (OR=3.39, CI: 1.52–7.56).

Továbbá, a NAFLD-s betegek hajlamosak voltak hosszabb kórházi tartózkodásra, összehasonlítva a NAFLD nélküli betegekkel (WMD=1.41 nap, CI: 0.03–2.79).

6.3. Eredmények összefoglalása

Eredményeink publikálása idején, ez a meta analízis volt az első, mely külön külön a FLD és NAFLD-ben szenvedő AP betegeknél vizsgálta az AP összes kimenetelét. Eredményeink alapján mind a FLD és NAFLD csoportban a mortalitás esélyének a növekedését találtuk. Viszont az eredmények nem érték el a statisztikai szignifikanciát. Viszont az eredményeink rámutattak arra, hogy az FLD és NAFLD csoportokban magasabb a középsúlyos és súlyos AP előfordulása, ez által növelve a lokális és szisztémás szövődmények arányát is. Ezek a szövődmények a kórházi bentfekvés hosszabbban is meglátszanak, mivel átlagosan több napot töltöttek a betegek kórházban a kontroll csoporthoz képest. Végezetül, a

legfontosabb, hogy a talált tanulmányok szerint, a FLD és NAFLD hatása független a többi rizikó faktortól.

Tanulmányunk előtt, összesen egy korábbi meta analízis vizsgálta a NAFLD/ FLD hatását AP-ben. Viszont összességében kevesebb tanulmányra hagyatkoztak, ez által kevesebb végpontot vizsgáltak és nem tettek különbséget a FLD és NAFLD csoportok között (22). A korábbi meta analízis egy csoportba sorolta az alkoholos, nem alkoholos, és metabolikus FLD csoportokat, jelentős torzítást okozva az eredményekben. Továbbá, bár az elemzés beszámolt az AP súlyosságáról FLD-s és FLD nélküli betegeknél, az egyik bevont cikk kifejezetten a súlyos FLD és az AP súlyossága közötti kapcsolatot vizsgálta, jelezve, hogy részletesebb vizsgálat szükséges a két állapot közötti kapcsolat megértéséhez.

Ezért ez a jelenlegi metaanalízis egy átfogóbb vizsgálatot jelent a NAFLD és az AP közötti kapcsolatban, feltárva a különböző FLD etiológiák potenciális hatását az AP súlyosságára és több kimenetel elemzését. Így értékes hozzájárulást jelent az eddigi irodalomban e témával kapcsolatban.

Összefoglalva, az elemzésünk rámutat a NAFLD/ FLD súlyosság növelő hatására AP-ben, növelve a szisztémás és lokális szövődmények arányát továbbá ez által a kórházi bentfekvés hosszát.

6.4.A gyakorlatra, a kutatásokra és a politikai döntéshozókra gyakorolt hatás

Mivel a FLD és NAFLD könnyen diagnosztizálható nem invazív eszközökkel, mint például hasi ultrahanggal vagy a még szenzitívebb és specifikusabb hasi komputertomográfia (CT) segítségével, ezért javasoljuk, hogy a kezdeti képalkotó vizsgálatok során ne csak a pancreas, hanem a máj morfológiáját is vizsgálják. Ez segíthet a személyre szabottabb kezelésben AP során.

Kutatási szempontból, fontos vizsgálni a NAFLD/ FLD jelenlétének ötvözését más AP kezelés során használt prognosztikus faktoral vagy pontrendszerekkel. Jelen irodalomkutatás során nem találtunk adatokat a hosszútávú hatás vizsgálatára, kiemelve az utánkövetéses vizsgálatok fontosságát. Ezenkívül érdemes kutatni a lehetséges kezelési lehetőségeket annak érdekében, hogy csökkentsük az AP-s szövődmények magasabb kockázatát FLD-s és NAFLD-s betegeknél. Továbbá, nem egyértelmű, hogy a NAFLD vagy FLD jelenléte befolyásolja-e az AP gyakoriságát.

A FLD-t beépítve prognosztikai eszközökbe az egészségügyi szolgáltatók jobban előrejelzhetik az AP súlyosságát ebben a betegségben szenvedő betegeknél, és megfelelő

kezelést és gondozást nyújthatnak. Emellett, a FLD és NAFLD kapcsolatba hozható AP magasabb egészségügyi ellátás igénybevételéhez, amely magasabb költségekhez vezethet. Ezért ezeknek a feltételeknek az egészségügyi-gazdasági hatásait további vizsgálatoknak kell alávetni az AP-s betegek körében.

Táblázat 1. Eredmények összefoglalása

Végpontok	Cikkek száma (Betegek száma)	Esély hányados (95% CI)	I ² (%)	Chi ²
FLD vs no-FLD				
Mortalitás	7 (5031)	3.56 (1.77-8.28)	43.2	0.103
Kombinál MSAP és SAP (uni)	7 (5302)	3.14 (1.87-5.25)	91.5	0
Kombinál MSAP és SAP (multi)	5 (NR)	3.68 (2.16-6.29)	65.6	0.020
Súlyos AP Atlanta 2012 szerint	8 (4931)	2.67 (2.01-3.56)	32.0	0.173
Súlyos AP Atlanta 1992 szerint	2 (268)	4.70 (2.65-8.32)	0	0.634
Akut nekrotikus gyülem	5 (3929)	3.08 (2.44-3.90)	17.5	0.303
Peripancreatikus folyadékgyülem	3 (1150)	3.27 (1.97-5.42)	57.9	0.093
Hasnyálmirigy pszeudociszta	3 (1130)	2.69 (1.64-4.40)	0	0.715
SIRS	4 (3634)	2.39 (1.74-3.28)	47	0.129
Kórházi kezelés időtartama	5 (1955)	1.46 (0.54-2.39) †	40.7	0.150
NAFLD vs. no-NAFLD				
Mortalitás	2 (1396)	2.81 (0.39-20.03)	68.7	0.074
Kombinál MSAP és SAP (uni)	5 (4910)	2.64 (1.37-5.11)	94	0
Kombinál MSAP és SAP (multi)	3 (NR)	3.39 (1.52-7.56)	79.2	0.008
Súlyos AP Atlanta 2012 szerint	3 (4085)	2.21 (1.70-2.88)	0	0.806
Kórházi kezelés időtartama	3 (1647)	1.41 (0.03-2.7) †	68.5	0.042

CI = confidence interval (megbízhatósági intervallum), FLD = fatty liver disease (zsírmáj betegség), I² and Chi² = heterogenitás, MSAP = moderately severe acute pancreatitis (középsúlyos akut pancreatitis), NAFLD = non-alcoholic fatty liver disease (nem alkoholos zsírmáj betegség), SAP = severe acute pancreatitis (súlyos akut pancreatitis), SIRS = systemic inflammatory response syndrome (szisztémás gyulladásos válasz szindróma);

† A kórházi bentfekvés hosszát súlyozott átlagkülönbségekként ábrázoltuk 95%-os CI-vel, az értékek a napokat jelentik.

7. Prospektív nemzetközi regiszterelemzés a MAFLD és az AP lefolyása kapcsolatáról

7.1. Anyag és módszertan

Az eredményeinket a „The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement” alapján közöltük (23).

A Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport (HPSG) nemzetközi, prospektív, multicentrikus Akut Pancreatitis Regiszterének adatait felhasználva végeztük post-hoc elemzésünket. A regiszter jóváhagyást kapott a Magyar Tudományos és Kutatásetikai Bizottság által (22254-1/2012/EKU és 17787-8/2020/EÜIG), és a 2013-ban jóváhagyott Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően történt. Minden résztvevő írásbeli beleegyezést adott a regiszterben való részvételhez. Páciensadatokat gyűjtöttünk a regiszter létrehozásától, 2012-től 2019. december 31-ig. Elektronikus beteg űrlapokat használtunk, amelyeket négy szintű adatellenőrzési protokollnak vetettünk alá a validáció érdekében. Párniczky és mtsai.(24) részletesen leírják az adatgyűjtés és validáció folyamatait.

7.1.1. Metabolikus zsírmáj betegség meghatározása

A MAFLD retrospektíven került diagnosztizálásra a prospektíven gyűjtött adatok szerint. Eslam és mtsai.(10) által meghatározott kritérium rendszert használtuk.

7.1.2. Beteg szelekció

Az összes felnőtt (≥ 18 év) AP beteget a nemzetközi IAP/APA irányelvek alapján diagnosztizálták (25). Az AP diagnózisához legalább két pozitív kritériumra volt szükséges az alábbiakból: (1) jellemzően felhasi fájdalom vagy más gasztrointesztinális tünet (klinikai), (2) legalább a normál felső határérték háromszorosára emelkedett szérum amiláz vagy lipáz szint (laboratóriumi), és/ vagy (3) hasi képalkotóval bizonyított specifikus eltérések (kapalkotó).

Első lépésként az AP-es betegeket azonosítottuk és ellenőriztük a hasi képalkotó eredmények (mint például ultrahang, CT, mágneses rezonancia vagy endoszkópus ultrahang) meglétét megfelelő máj morfológiai leírással. A máj morfológiai leírását az összes bentfekvés során készült képalkotón ellenőriztük. Bármelyik képalkotón, hogyha felmerült a máj magasabb zsírtartalma akkor a steatotikus csoportba soroltuk, ennek hiányában a non-MAFLD csoportba. Kizártuk az elemzésből azon betegeket, akiknek a máj morfológiai leírása nem volt egyértelmű vagy valamilyen más krónikus májbetegség volt jelen.

Következő lépésben besoroltuk a betegeket a MAFLD csoportba. Hogyha a három kritérium közül (2-es típusú cukorbetegség, elhízás/ túlsúly és/ vagy egyéb metabolikus eltérések) legalább egy pozitív volt akkor a MAFLD csoportba soroltuk őket. Mindhárom kritérium hiányában a betegek a non-MAFLD csoportba kerültek. Végül kizártuk az elemzésből azon betegeket akiknél hiányzott valamely kritérium és nem lehetett dönten a csoportról.

A betegeket a felvételtől a kórházból történő távozásig vagy esetleges haláleset bekövetkeztéig követtük. Hazabotrási kritériumként a tünetek, valamint a gyulladási értékek csökkenését követtük, valamint a normális szájon át történő táplálkozás visszaállítását.

7.1.3. Végpontok és változók

A vizsgálatunkban számos végpontot elemztünk. Az elsődleges végpont a kórházban történő bármilyen okból előforduló elhalálozás volt (all-cause in-hospital mortality). Továbbá elemeztük az AP súlyosságát a módosított Atlanta klasszifikáció alapján (19). Ez alapján a lokális és szisztémás szövődmények jelenléte szerint enyhe, közepsúlyos (MSAP) és súlyos (SAP) kategóriákba soroltuk a betegeket.

7.1.4. Statisztikai elemzés

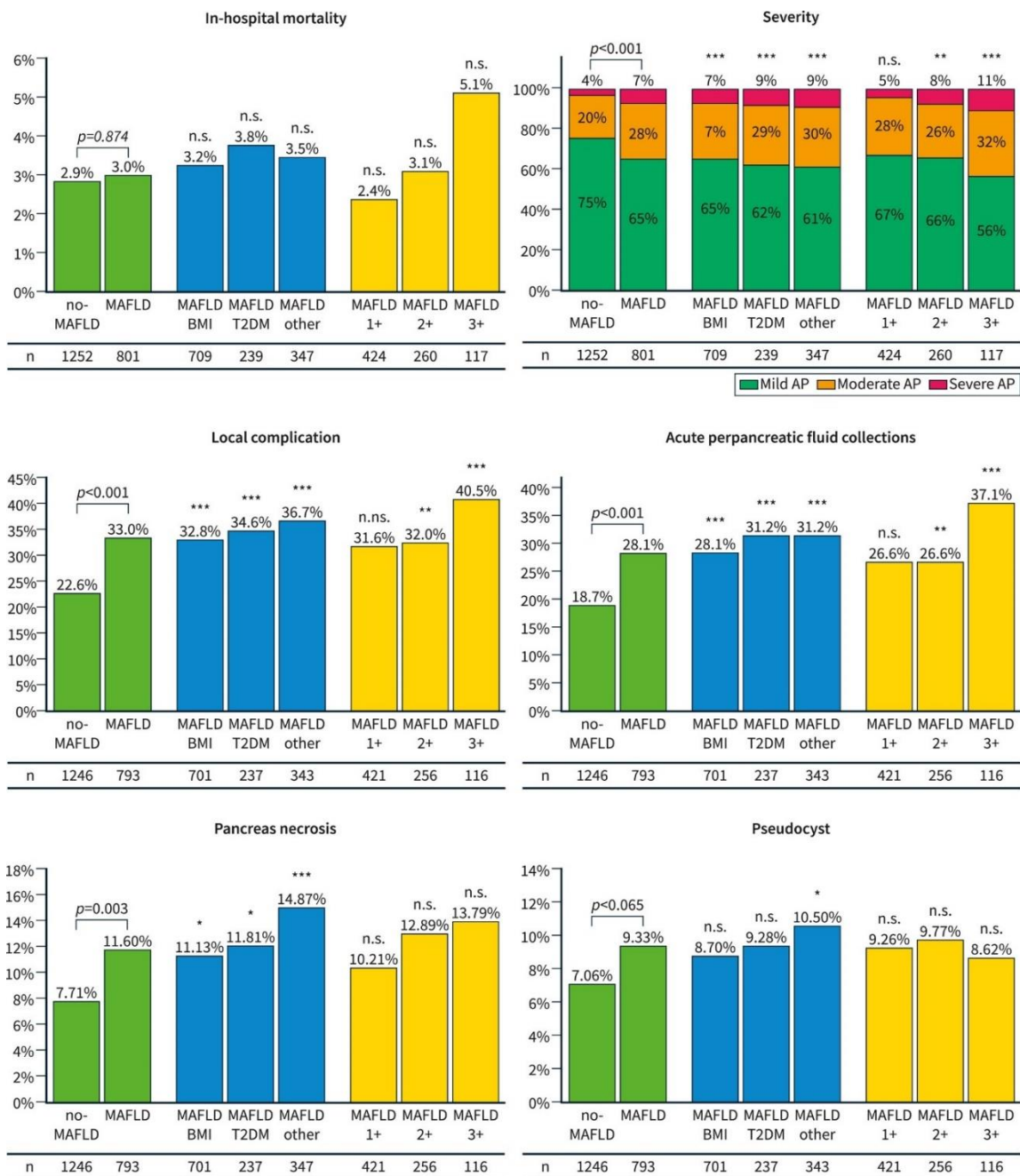
Kutatásunk során egy post-hoc keresztmetszeti elemzést végeztünk a prospektív akut pancreatitis regiszter adatain. Az elemzéshez a R statisztikai szoftvert (v4.0.2, R Core Team, 2020, Bécs, Ausztria) használtuk. Többváltozós bináris logisztikus regressziós elemzést végeztünk annak azonosítására, hogy mely kockázati tényezők társulnak függetlenül a mortalitással, továbbá a MSAP és SAP-al.

Emellett alcsoport elemzéseket végeztünk a MAFLD diagnosztikai kritériumai (MAFLD BMI, MAFLD T2DM és MAFLD egyéb), a pozitív MAFLD kritériumok száma (1, 2 vagy 3), életkor, hasi képalkó használat, valamint alkohol fogyasztás alapján.

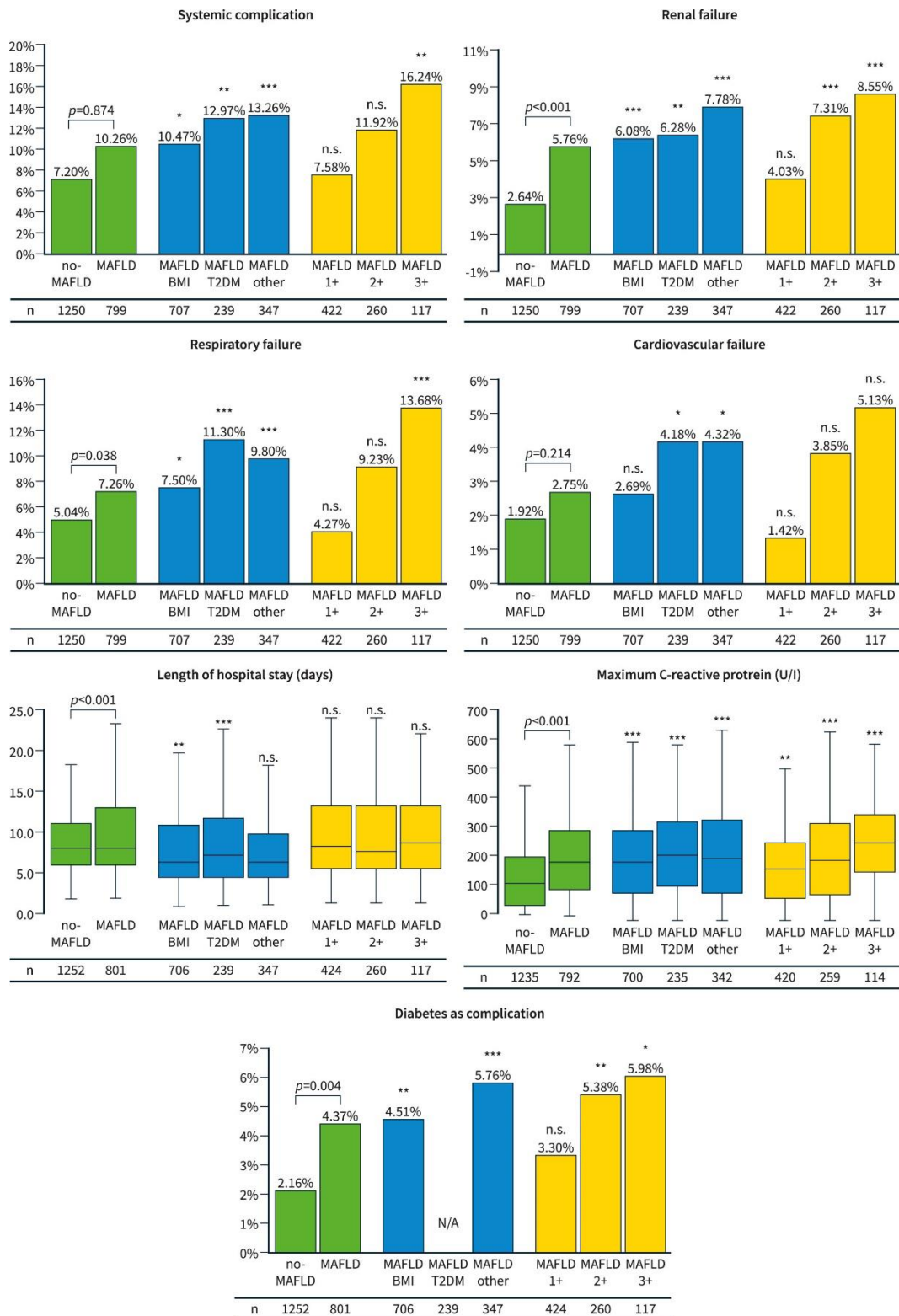
7.2. Eredmények

7.2.1. Minden harmadik AP-ban szenvedő betegnek MAFLD-je van

Összesen 2,053 AP-ben szenvedő beteget vontunk be az elemzésünkbe. Ebből, 801 beteg a MAFLD csoportba került (39%, 95% CI: 37-41.1%). Elemzésünkben részletes leíró és összehasonlító elemzéseket végeztünk a MAFLD csoportok szerint.



2.Ábra. Összefoglaló ábra a különböző végpontokról az egyes MAFLD csoportok szerint, mely tartalmazza a kórházi mortalitást, súlyosságot és a lokális szövődményeket külön-külön. A súlyosság meghatározására használt színek közül a zöld enyhe, sárga középsúlyos és piros súlyos AP-t jelentenek. Szignifikanciát a számokkal vagy a következő szimbólumokkal jelöltük: *, **, *** (<0.05, <0.01, <0.001). Statisztikai szignifikancia hiányát 'n.s.'-el (non-significant) jelöltük.



3.Ábra. Összefoglaló ábra a különböző végpontokról az egyes MAFLD csoportok szerint, mely tartalmazza a szisztémás szövődeményeket, kórházi bentfekvés hosszát, maximális C-reaktív protein szintet és a diabéteszt mint komplikáció. Utóbbi nem került meghatározásra a MAFLD T2DM csoportban. A boxplotok esetében a négyzet alsó és felső széle a 25 és 75%-os quartilis értékeket jelöli (Q1 és Q3), a közepe a medián, valamint a szélső értékek az 1.5 x interquartilis (IQR) értékeket jelölik. Szignifikanciát a számokkal vagy a következő szimbólumokkal jelöltük: *, **, *** (<0.05, <0.01, <0.001). Statisztikai szignifikancia hiányát 'n.s.'-el (non-significant) jelöltük.

7.2.2. A MAFLD független kockázati tényező az AP súlyosságában, de nem a kórházi mortalitásban

A többváltozós logisztikus regressziós eredmények alapján, ahogy a **2.Táblázatban** látható, AP betegekben a MAFLD független rizikó faktor a közép súlyos-súlyos AP kialakulására (OR=1.39, 95% CI: 1.05-1.84), azonban a MAFLD csoportban nem volt szignifikáns növekedés a kórházi elhalálozás (OR=0.87, 95% CI: 0.40-1.83) vagy a súlyos AP esélyében (OR=1.63, 95% CI: 0.93-2.89).

Elemeztük a különböző MAFLD csoportok hatását az AP súlyosságának tekintetében. Túlsúly alapján meghatározott MAFLD csoportban magasabb súlyos (OR=1.71, 95% CI: 1.03-2.83) és kombinált közép súlyos/ súlyos AP esélyt (OR=1.50, 95% CI: 1.17-1.92) találtunk abban az esetben mikor a modelltől kizártuk a túlsúlyt/ obezitást. Ezzel ellentétben, a 2-es típusú cukorbetegség alapján meghatározott MAFLD csoportban szignifikánsan magasabb volt a közép súlyos/ súlyos AP (OR=2.37, 95% CI: 1.33-4.33) esélye hogyha a 2-es típusú cukorbetegséget tartalmazta a modell. Kizárása esetén a közép súlyos/ súlyos AP esélye már nem volt szignifikáns (Modell 2 OR=1.36, 95% CI: 0.93-1.96).

Végezetül, MAFLD egyéb metabolikus rizikó faktorok alapján növelte mind a súlyos AP (OR=2.53, 95% CI: 1.31-4.82) és közép súlyos/ súlyos AP (OR=1.72, 95% CI: 1.21-2.44) esélyét.

7.2.3. A MAFLD dóziszfüggően növeli a súlyos akut pancreatitis esélyét

Továbbiakban elemeztük a MAFLD kritériumok halmozott jelenlétét a non-MAFLD csoporthoz képest. Eredményeink alapján az egy, kettő és három pozitív MAFLD kritérium alapján egyre nagyobb esélye volt a súlyos és a közép súlyos/ súlyos AP kialakulására, mely dózis függő jeleget mutatott (**2. Táblázat**)

A közép súlyos/ súlyos AP esélye egy pozitív kritérium esetén 1.23 (95% CI: 0.88-1.70), két kritérium esetén 1.38 (95% CI: 0.93-2.04) és három kritérium esetén 3.04 (95% CI: 1.63-5.70) volt magasabb a non-MAFLD-hez képest. Hasonlóan, a súlyos AP esélye egy pozitív kritérium esetén 1.13 (95% CI: 0.54-2.27), két kritérium esetén 2.08 (95% CI: 0.97-4.35) és három kritérium esetén 4.76 (95% CI: 1.50-15.4) volt.

7.2.4. A MAFLD hatása jelentősebb azoknál a betegeknél, akik nem fogyasztanak alkoholt, 60 év alatti életkorban, valamint a hasi ultrahang alapján diagnosztizált steatosis esetén

További alcsoport elemzéseket végeztünk kor, alkohol fogyasztás és a használt MAFLD képkalkotó szerint, mely alcsoportok jelentős különbségeket mutattak.

Az 60 év alatti és 60 év feletti betegek alcsoport elemzése során jelentős különbséget tapasztaltunk a MAFLD hatásában. A MAFLD a 60 év alatti betegeknél növelte a közép súlyos AP (OR=1.53, 95% CI: 1.03-2.28) és a súlyos AP esélyét (OR=3.16, 95% CI: 1.17-9.41), de nem mutatott ilyen kapcsolatot a 60 év feletti betegeknél (OR=1.17, 95% CI: 0.78-1.74 és OR=1.09, 95% CI: 0.52-2.24).

Ezenkívül a túlzott mennyiségű alkoholt fogyasztó és az alkoholt nem fogyasztó betegek alcsoport elemzésében jelentős különbséget tapasztaltunk a MAFLD hatásában az AP-re. A közép súlyos/ súlyos AP (OR=1.51, 95% CI: 1.11-2.03) és a súlyos AP magasabb esélyével (OR=1.89, 95% CI: 1.03-3.54) találkoztunk MAFLD-s betegeknél túlzott alkohol fogyasztás nélkül, viszont a MAFLD hatása lecsökkent túlzott alkohol fogyasztás esetén (OR=0.87, 95% CI: 0.42-1.79 és OR=0.82, 95% CI: 0.22-3.27).

Végezetül, a MAFLD diagnózisához használt diagnosztikai módszer is jelentős hatással volt a MAFLD AP-re gyakorolt hatására. A hasi ultrahanggal diagnosztizált MAFLD esetén magasabb közép súlyos/ súlyos AP (OR=1.61, 95% CI: 1.19-2.18) és súlyos AP (OR=1.97, 95% CI: 1.04-3.82) találtunk. Azonban a hasi CT-vel diagnosztizált MAFLD nem társult súlyosabb AP kimenetelhez.

2.Táblázat. Többváltozós logisztikus regressziós eredmények MAFLD és non-MAFLD csoportok között

Összehasonlítások	Kórházon belüli mortalitás	Középsúlyos vagy súlyos AP	Súlyos AP
MAFLD vs non-MAFLD	0.87 (0.40-1.83)	1.39 (1.05-1.84)	1.63 (0.93-2.89)
MAFLD túlsúly/ obezitás alapján (modell 1)	0.95 (0.43-2.10)	1.35 (1.01-1.81)	1.56 (0.87-2.87)
MAFLD túlsúly/ obezitás alapján (modell 2)	0.96 (0.47-1.86)	1.50 (1.17-1.92)	1.71 (1.03-2.83)
MAFLD 2-es típusú cukorbetegség alapján (modell 1)	3.52 (0.50-70.2)	2.37 (1.33-4.33)	2.49 (0.82-9.26)
MAFLD 2-es típusú cukorbetegség alapján (modell 2)	0.78 (0.23-2.07)	1.36 (0.93-1.96)	1.53 (0.75-2.92)
MAFLD egyéb metabolikus eltérés	1.69 (0.66-3.99)	1.72 (1.21-2.44)	2.53 (1.31-4.82)
MAFLD egy pozitív kritérium†	0.50 (0.16-1.31)	1.23 (0.88-1.70)	1.13 (0.54-2.27)
MAFLD két pozitív kritérium†	1.29 (0.43-3.39)	1.38 (0.93-2.04)	2.08 (0.97-4.35)
MAFLD három pozitív kritérium†	6.00 (0.88-50.9)	3.04 (1.63-5.70)	4.76 (1.50-15.4)
MAFLD alkohol fogyasztás kizárva	0.97 (0.42-2.16)	1.51 (1.11-2.03)	1.89 (1.03-3.54)
MAFLD alkohol fogyasztás mellett	0.61 (0.09-4.04)	0.87 (0.42-1.79)	0.82 (0.22-3.27)
MAFLD <60 év	3.03 (0.73-15.0)	1.53 (1.03-2.28)	3.16 (1.17-9.41)
MAFLD ≥60 év	0.46 (0.16-1.21)	1.17 (0.78-1.74)	1.09 (0.52-2.24)
MAFLD hasi CT alapján	0.75 (0.33-1.69)	1.12 (0.78-1.63)	1.26 (0.67-2.36)
MAFLD hasi ultrahang alapján	1.17 (0.46-2.98)	1.61 (1.19-2.18)	1.97 (1.04, 3.82)

A kövér betűk p<0.05 jelentenek.

Az eredmények esélyhányadost (odds ratio - OR) és a hozzá társuló 95%-os konfidencia intervallumok segítségével fejeztük ki többváltozós modellek alapján.

A többváltozós modellben használt további paraméterek: MAFLD, kor ≥60 év, nem, dohányzás, alkohol fogyasztás, 2-es típusú cukorbetegség, és túlsúly/ obezitás.

Modell 1: az egyes modellek tartalmazzák a túlsúlyt/ obezitást és 2-es típusú cukorbetegséget

Modell 2: az egyes modellek nem tartalmazzák a túlsúlyt/ obezitást és 2-es típusú cukorbetegséget

† túlsúly/ obezitás, 2-es típusú cukorbetegség és/ vagy egyéb metabolikus rizikófaktor

AP: akut pancreatitis; **CT:** komputertomográfia; **MAFLD:** metabolikus zsírmáj betegség;

7.3.Eredmények összefoglalása

Eddig csak korlátozott számú tanulmány vizsgálta a MAFLD hatását más betegségekre, viszont ez a szám folyamatosan növekszik. Azonban a jelenlegi tanulmány elsőként vizsgálja a MAFLD és az AP súlyossága közötti kapcsolatot. Kutatásunk eredményei azt mutatták, hogy az AP betegek közel 39%-a szenved MAFLD-ben, amely jelentős hatással van az AP súlyosságára, de nem befolyásolja az osztályon történő halálozás esélyeit.

A MAFLD és az AP súlyossága közötti kapcsolat vizsgálatához különböző diagnosztikai kritériumokat alkalmaztunk a MAFLD-re. Elemzésünk szerint az egyéb metabolikus rizikó faktor alapján meghatározott MAFLD csoportban volt a legnagyobb esély a súlyosabb AP kialakulására. Emellett megfigyeltük, hogy a pozitív MAFLD kritériumok száma arányosan növekvő a mortalitást és a súlyosságot. Továbbá azt találtuk, hogy a MAFLD hatása az AP-re erősebb a 60 év alatti és a nem vagy csak kis mennyiségű alkoholt fogyasztó AP betegeknél. Végül megfigyeltük, hogy az alkalmazott hasi képalkotó módszer is befolyásolhatja a MAFLD és az AP súlyossága közötti kapcsolatot, amely a MAFLD súlyosságára utal.

7.3.1. Erősségek és gyengeségek

A tanulmányunk számos erősséggel rendelkezik, amelyek hozzájárulnak annak jelentőségéhez és megbízhatóságához: (1) elsők között vizsgáltuk a MAFLD hatását más betegségekre; (2) nagy számú beteg prospektív utánkövetése felvételtől hazabocsájtásig; (3) megbízható adatminőség, közel 100%-os adatteljesség; (4) al csoport elemzések logisztikus regressziós modell segítségével, mely a MAFLD más paramétertől független hatását mutatja ki; (5) a nemzetközi irányelvek követése.

Fontos megemlíteni a tanulmányunk limitációit is: (1) A MAFLD meghatározása retrospektív történt, mivel a kritérium rendszer a regiszter indítás után került bevezetésre; (2) A magas adatminőség ellenére, néhány beteget ki kellett zárni az elemzésből. Azonban a reprezentativitási elemzésünk nem mutatott különbséget az elemzett és eredeti pácienscsoportok között; (3) Hosszú távú végpontok, például a 30 napos vagy 1 éves halálozás vagy kórházi visszavétel nem kerültek kiemelésre; (4) Néhány al csoportban alacsony elemszám; (5) A steatosis meghatározására nem használtunk májbiopsziát, viszont a jelenlegi meghatározás szerint a MAFLD képalkotó alapján is diagnosztizálható; (6) Nem elemeztünk a MAFLD hatását a terápiára. Fontos megjegyezni, hogy jelenleg nincs specifikus terápia a MAFLD-hez kapcsolódó akut betegségek számára.

7.4.Következtetések

Tanulmányunk azt mutatja, hogy a MAFLD gyakori az akut pancreatitisben szenvedő betegek körében, és összefügg a betegség súlyosabb lefolyásával. Ugyanakkor nem függ össze a kórházi mortalitással. A vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a MAFLD hatása az AP súlyosságára számos tényezőtől függ, ideértve a használt diagnosztikai kritériumokat, a beteg életkorát, az alkoholfogyasztást és a hasi képalkotó eljárást. Ezért kiemelten fontos ezeket a változókat figyelembe venni az AP-ben szenvedő betegek MAFLD jelenlétének értékelésekor, valamint a megfelelő kezelés meghatározásakor.

7.5.A gyakorlatra, a kutatásokra és a politikai döntéshozókra gyakorolt hatás

Az AP-ben szenvedő betegek MAFLD felmérése kiemelkedő fontosságú a klinikai gyakorlatban. Fontos, hogy ezt beépítsük az akut ellátásba és a kórházi elbocsátás utáni gondozásba annak érdekében, hogy javuljon a súlyossági előrejelzés a felvételkor, valamint hogy a betegeket tájékoztassuk a MAFLD csökkentéséről vagy megszüntetéséről. Az eredményeink rámutatnak arra, hogy mennyire fontos a MAFLD szűrésének beépítése az AP-ben szenvedő betegek rutinszerű ellátásába, ami segíthet azonosítani a magas kockázatú személyeket.

A MAFLD hosszú távú hatásainak további vizsgálata szükséges annak érdekében, hogy megértsük annak hatását a betegség kialakulására és progressziójára. Emellett további kutatásra van szükség a MAFLD és az AP közötti molekuláris és sejt szintű mechanizmusok feltárása érdekében, különösen a bél-máj tengely diszfunkciójának, gyulladásnak és anyagcsere diszregulációnak a vizsgálata. Az ilyen tanulmányok hozzájárulhatnak a jobb kezelési és megelőzési stratégiák kidolgozásához.

Az általános ellátásban fontos hangsúlyozni a MAFLD használatát a NAFLD helyett, mely segít diagnosztizálni a rizikó csoportokat AP-beb. Azonban az AP kezelésével járó egészségügyi többlet költségek a MAFLD jelenlétében nem kerültek kielemezésre, ami rámutat a pénzügyi hatás elemzésének fontosságára. Korábbi tanulmányok bizonyították, hogy az AP-s betegek ellátásában a tudományos eredmények gyors alkalmazása szükséges a hatékony betegellátáshoz (26, 27).

8. Saját hozzájárulás és jövőbeli tervek

A doktori képzésem során résztvettem a Transzlációs Medicina PhD képzésben a Pécsi Tudományegyetemen és a Semmelweis Egyetemen. Az elmúlt években nemcsak hallgatóként vettem részt a képzésben, hanem számos más PhD hallgató és diákkörös hallgató tudományos munkáját vezettem. Ez által számos tudományos projektet, diákkörös projektet, konferencia előadást és szakdolgozatot vezettem. Ez segített abban, hogy jelentős klinikai módszertani ismereteket szerezzek, amelyek nélkülözhetetlenek voltak a doktori munkámhoz. Ezen felül résztvettem a magyar és angol nyelvű patofiziológia oktatásban a Transzlációs Medicina Intézetben, ami segített elmélyíteni oktatási képességeimet.

Továbbá, 2019-től aktívan résztvettem a betegellátásban, amely során nemcsak az akut pancreatitis kezelésével kapcsolatban tulajdonítottam el fontos ismereteket, hanem más gasztrointesztinális kórképpel kapcsolatban is. A mindennapos munka során számos beteget sikerült bevonni a prospektív vizsgálatainkba. Résztvettem a betegek utánkövetésében is, mely segített a betegségek jobb megértésében. Nemcsak a pancreas munkacsoportban vettem aktívan részt, hanem a hepatológia munkacsoportban is, mely révén számos hepatológiai vonatkozású regiszter fejlesztésén dolgoztunk.

A COVID-19 járvány idején szerencsés voltam, hogy részt vehettem számos COVID-19-témájú kutatásban, aminek eredményeként jelentős tudományos eredmények születtek.

A PhD képzés befejeztével szeretném elkezdni a gasztroentrológia rezidens képzést, mely során tovább folytatnám a kutató munkát is. Ez által lehetőségem lesz létrehozni a saját munkacsoportom, mely során saját PhD hallgatókkal releváns kutatásokat tudunk folytatni. Ehhez egy egyedi kutatás segítő platform fejlesztését tervezem a Transzlációs Medicina Központ révén. Végezetül, a klinikai metodológiai ismeretek mellett, szükségesnek tartom az alapkutatási ismeretek elmélyítését.

9. Referenciák

1. Xiao AY, Tan ML, Wu LM, Asrani VM, Windsor JA, Yadav D, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(1):45-55.
2. 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.* 2022;162(1):122-34.
3. Párniczky A, Kui B, Szentesi A, Balázs A, Szűcs Á, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0165309.
4. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):17936.
5. Singh S, Osna NA, Kharbanda KK. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6549.
6. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
7. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):936-44.
8. Barrera F, George J. The Role of Diet and Nutritional Intervention for the Management of Patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014;18(1):91-112.
9. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402.
10. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9.
11. Vánca S, Németh D, Hegyi P, Szakács Z, Hegyi PJ, Pécsi D, et al. Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Worsen the Outcome in Acute Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(9).
12. Hegyi PJ, Vánca S, Ocskay K, Dembrowszky F, Kiss S, Farkas N, et al. Metabolic Associated Fatty Liver Disease Is Associated With an Increased Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Front Med.* 2021;8:626425.
13. Vánca S, Sipos Z, Váradi A, Nagy R, Ocskay K, Juhász MF, et al. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with acute pancreatitis with more severe course: post hoc analysis of a prospectively collected international registry. *UEG Journal.* 2023;11(4):371-82.
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
15. Deeks JJ, Higgins JP, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses* 2019. 241-84 p.
16. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.*
17. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing Bias in Studies of Prognostic Factors. *Ann Intern Med.* 2013;158(4):280-6.

18. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
19. 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*. 2013;62(1):102.
20. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg*. 1993;128(5):586-90.
21. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223(3):603-13.
22. Hou S, Tang X, Cui H, Liu C, Bai X, Shi L, et al. Fatty liver disease is associated with the severity of acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;65:147-53.
23. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-7.
24. Párniczky A, Lantos T, Tóth EM, Szakács Z, Gódi S, Hágendorn R, et al. Antibiotic therapy in acute pancreatitis: From global overuse to evidence based recommendations. *Pancreatology*. 2019;19(4):488-99.
25. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4 Suppl 2):e1-15.
26. Hegyi P, Erőss B, Izbéki F, Párniczky A, Szentesi A. Accelerating the translational medicine cycle: the Academia Europaea pilot. *Nat Med*. 2021;27(8):1317-9.
27. Hegyi P, Petersen OH, Holgate S, Erőss B, Garami A, Szakács Z, et al. Academia Europaea Position Paper on Translational Medicine: The Cycle Model for Translating Scientific Results into Community Benefits. *J Clin Med*. 2020;9(5):1532.