

---

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

# Noi abordări manageriale în patologia bolii cronice renale- stadiul final

---

Doctorand **Doriana Maria Popa (Faur)**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Cristina Maria Borzan**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	19
<b>1. Noțiuni introductive privind boala cronică renală</b>	21
1.1 Definiții și clasificare	21
1.1.1. Definiții	21
1.1.2. Clasificarea bolii cronice renale	21
1.2. Etiopatogenia bolii cronice renale	22
1.3. Complicațiile bolii cronice renale	23
1.4. Metode de epurare extrarenală	25
1.4.1. Hemodializa	25
1.4.2. Dializa peritoneală	26
<b>2. Metalele grele și impactul lor asupra sănătății populației</b>	27
2.1. Definiție și clasificare	27
2.2. Surse de poluare cu metale grele	27
2.2.1. Aerul	28
2.2.2. Apa	28
2.2.3 Solul, plantele și fauna	28
2.2.4. Produsele cosmetice	29
2.2.5. Recipientele pentru gătit și depozitare	29
2.2.6. Procesul de dializă	29
2.3. Influența metalelor grele esențiale în homeostazia organismului	29
2.3.1. Zincul	30
2.3.2. Seleniul	31
2.3.3. Cuprul	32
2.3.4. Fierul	33
<b>3. Impactul metalelor grele toxice la pacienții cu boală cronică renală în stadiul final</b>	35
3.1. Plumbul	35
3.2. Cadmiul	36
3.3. Aluminiul	37
3.4. Nichelul	38

<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	39
<b>1. Ipoteza de lucru/obiective</b>	41
<b>2. Metodologie generală</b>	43
2.1. Designul studiilor și culegerea datelor	43
2.2. Analiza statistică	43
<b>3. Studiul 1 – Studiu privind nivelul metalelor grele în sol, ca și factor de risc asupra sănătății populației expuse</b>	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	45
3.3. Material și metodă	46
3.4. Rezultate	48
3.5. Discuții	57
3.6. Concluzii	61
<b>4. Studiul 2 – Studiu pilot de tip caz martor privind nivelul plasmatic și urinar al metalelor grele la pacienții pediatrici și cu BCR în stadiul final (dializați)</b>	63
4.1. Introducere	63
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	64
4.3. Material și metodă	64
4.3.1 Colectarea și analiza metalelor grele	65
4.3.2 Analiză statistică	67
4.4. Rezultate	67
4.5. Discuții	75
4.6. Concluzii	76
<b>5. Studiul 3 – Evaluarea implicării metalelor grele în profilul hematologic și metabolismul fosfo-calcic la pacienții cu boală cronică renală- stadiul final</b>	77
5.1. Introducere	77
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	78
5.3. Material și metodă	78
5.3.1 Colectarea și analiza parametrilor biologici	79
5.3.2 Colectarea și analiza metalelor grele	79
5.3.2 Analiză statistică	80
5.4. Rezultate	80
5.5. Discuții	84
5.6. Concluzii	87
<b>6. Studiul 4 - Studiu privind accesibilitatea pacienților cu boală cronică renală, la serviciile de specialitate din Sistemul de Sănătate, în condiții de pandemie</b>	89
6.1. Introducere	89
6.2. Ipoteza de lucru/obiective	90

6.3. Material și metodă	91
6.4. Rezultate	91
6.5. Discuții	98
6.6. Concluzii	100
<b>8. Discuții generale</b>	<b>103</b>
8.1. Model managerial	103
8.2. Considerente etice	109
8.3. Limitele generale ale studiilor și direcții viitoare de cercetare	110
8.3.1. Limitele generale ale studiilor	110
8.3.2. Direcțiile viitoare ale cercetării	111
<b>9. Concluzii generale</b>	<b>113</b>
<b>10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>117</b>
<b>REFERINȚE</b>	<b>119</b>
<b>ANEXE</b>	<b>128</b>

**Cuvinte cheie:** metale grele, poluarea solului, boală cronică renală, dializă, promovarea sănătății, accesabilitatea la serviciile de sănătate în pandemie

# Rezumatul tezei de doctorat

Plecând de la obiectivul principal al sănătății publice, protejarea sănătății, inclusiv a mediului înconjurător, am dorit să evaluăm factorii de risc din mediul înconjurător (polurea cu metale grele, pandemia cu SARS-COV2) care duc la nevoia schimbărilor manageriale actuale și a abordărilor de sănătate publică în boala cronică renală. Cercetarea de față are drept scop formularea unor noi abordări manageriale (strategii de promovare a sănătății, educație pentru sănătate, metode de intervenție socială) pentru pacienții cu boală cronică renală – stadiul final.

Boala cronică renală (BCR), este una dintre problemele majore ale sănătății publice atât la populația adultă cât și la cea pediatrică, reprezentând o mare provocare pentru sistemele de sănătate, necesitând o abordare particulară multidisciplinară, atât profilactică cât și curativă, recuperatorie, de integrare socială, de sănătatea mediului, de pedagogie socială și de asistență socială.

Etiologia BCR este multifactorială, în ultimul timp fiind tot mai mult studiată implicarea metalelor grele în progresia și în apariția complicațiilor BCR.

Metalele grele esențiale, în cantitate optimă, au un rol important în homeostazia organismului. Acestea se clasifică în metale grele esențiale, condiționat esențiale, toxice și condiționat toxice. Calea de pătrundere în organism este variabilă, cea mai comună cale fiind tractul gastrointestinal, prin ingerarea alimentelor și a apei contaminate. Sursa cea mai mare de metale grele toxice care contamizează solul este reprezentată de industrie prin emisiile chimice, agricultură prin îngrășămintele și pesticidele utilizate și prin transport, mai ales în centrele urbane intens populate.

Odată pătrunse în organism metalele grele circulă în plasmă, fie sub formă liberă (risc de depundere în organe precum rinichi, creier, miocard sau oase – unde rămân stocate pentru tot restul vieții) sau legate de metaloproteine. Calea comună de eliminare a metalelor grele este cea renală, în BCR fiind scăzută rata de filtrare glomerulară, metalele grele toxice putând atinge niveluri extrem de nocive. Cele mai multe metale grele nonesențiale au activitate nefrototoxică (Pb, Al, Cd) prin activarea mediatorilor stresului oxidativ sau prin producerea de modificări genetice. De luat în considerare este faptul că acestea au efecte nefavorabile atât asupra profilului hematologic (în special Al) cât și a profilului fosfo-calcic (Al, Pb, Cd), existând posibilitatea de a accentua apariția complicațiilor în BCR, mai ales în stadiul final.

Dozarea metalelor grele de rutină ar putea să constituie o noua nișă de diagnostic în patologii a căror etiologie nu este identificată (cauze idiopatice), în țările dezvoltate existând la ora actuală clinici care practică medicină de mediu (Spezialklinik Neukirchen, Germania). În aceste clinici se dozează, identifică și tratează numeroase toxicități cu metale grele cu răsunset multiorganic (inclusiv renal), dermatologic, imunologic, endocrinologic și oncologic.

Partea generală a tezei prezintă o analiză bibliografică a literaturii de specialitate referitoare la BCR, abordând aspecte conceptuale referitoare la: definiții, clasificări, etiologii, precum și metode de epurare în BCR-stadiul final cu complicațiile aferente bolii. De asemenea sunt prezentate aspecte importante privind definirea și taxonomia metalelor grele, sursele de contaminare/poluare precum și influența metalelor grele esențiale în homeostazia organismului. Se cunoaște faptul că expunerea cronică la metale grele este extrem de nocivă pentru sănătate, în special pentru persoanele care trăiesc în zonele contaminate, prin urmare **primul studiu** a avut drept scop identificarea metalelor grele în 3 zone industriale din Transilvania (Baia Mare, Aghireș, Copșa Mică), utilizând 4 metode distincte de analiză: Spectrofotometrie UV-VIS, AAS, SEM-EDAX și Difracție cu raze X. Rezultatele au pus în evidență nivelul crescut de metale grele toxice în sol, Pb, Al și Cd fiind cele mai nefrotoxice metale grele. Dintre cele 4 metode folosite, o sustenabilitate ridicată au prezentat SEM-EDAX și AAS, fiind metode cantitative de evaluare. De asemenea am observat în zonele respective depleția unor oligoelemente esențiale precum Zn și Mg. Cunoscând concentrația metalelor grele din zonele studiate, dar și datele din literatură despre efectul acestora asupra stării de sănătate, am formulat o serie de factori de risc la care sunt expuse persoanele din zonele contaminate/poluate.

**Studiul al doilea** s-a bazat pe formarea a 2-a loturi (lot caz – pacienți pediatrici dializați și lot martor – participanți pediatrici sănătoși) în vederea dozării de metale grele din plasmă și urină și compararea acestor valori între loturile studiate. S-au observat valori mai crescute ale metalelor grele toxice și mai scăzute ale metalelor grele esențiale la pacienții dializați. De asemenea la lotul participanților sănătoși s-au observat niveluri ușor mai crescute ale Al și mai scăzute ale Zn, în comparație cu alte studii efectuate pe loturi mai mari.

Plecând de la rezultatele obținute în studiul al doilea, în **studiul al treilea** am analizat posibila influență a metalelor grele (exces de metale grele toxice sau nivel scăzut de metale grele esențiale) asupra profilului hematologic și a metabolismului fosfo-calcic la lotul de pacienți pediatrici dializați. Am observat o corelație semnificativ statistică pentru Al cu implicații pe profilului hematologic (hematii, sideremie), pentru Cd și Pb asupra transferinei (posibil prin toxicitate hepatică), pentru deficitul de Zn și Cu prin afectarea transferinei și a Mg.

**Al patrulea studiu**, a avut în vedere evaluarea pacienților cu BCR în timpul pandemiei prin aplicarea unui chestionar. Deși s-au făcut eforturi în vederea facilitării accesului la tratament și vizite medicale, calitatea vieții acestor pacienți a fost afectată suplimentar în această perioadă, crescând nivelul de anxietate și lipsa de încredere în soluțiile oferite de sistemul medical în vederea protejării acestei categorii de pacienți – vaccinarea.

**Capitolul destinat discuțiilor generale** subliniază rezultatele cercetării și le valorifică prin comparație cu alte studii existente în literatură, punând în prim plan dezvoltarea unui nou model managerial la pacienții cu BCR în stadiul final.

Sunt necesare alcătuirea unor echipe multidisciplinare în managementul BCR: nefrolog, pediatru, psiholog, nutriționist, pedagog, medic din domeniul sănății publice, ingineri de mediu (integrarea în practica clinică a cercetărilor desfășurate pe domeniul mediului cu scopul schimbării politicilor de mediu).

**Originalitatea tezei** constă în alcătuirea unui model managerial care vizează pacienții cu BCR în stadiul final, prin elaborarea unor strategii de promovare a sănătății, educație pentru sănătate și metode de intervenție socială. Instrumentele selectate pentru alcătuirea modelului managerial, evaluarea contaminării cu metale grele dar și impactul pandemiei asupra pacienților cu BCR reprezintă o noutate.

Determinarea metalelor grele din solul a 3 regiuni din Transilvania, folosind 4 metode distincte de evaluare reprezintă o noutate, acest studiu a fost publicat într-un jurnal din Springer care aparține Quartilei 1, de asemenea această cercetare a fost premiată în cadrul UEFISCDI.

În ceea ce privește identificarea de metale grele din sângele pacienților sănătoși și dializați, acest lucru a fost efectuat pentru prima dată în țara noastră, la nivel internațional existând studii pe această temă dar pe loturi de pacienți pediatrici mai mari și mai puține pe pacienți pediatrici dializați.

Chestionarul aplicat este unul original, am aflat informații despre accesibilitatea la serviciile de sănătate și nivelul de acceptabilitate a vaccinului la pacienții cu BCR, date importante pentru formularea unor strategii de promovare a sănătății. De asemenea am identificat afectarea economică secundară pandemiei la familiile cu copii dializați dar și evaluarea nivelului de stres datorat pandemiei, la copiii cu BCR.

Am elaborat soluții personalizate de limitare a expunerii la metale grele toxice și metode originale de combatere a depleției metalelor grele esențiale prin formularea unor strategii concrete (nutriționale, farmaceutice, agricultură/industrie).

---

PhD THESIS SUMMARY

# New Managerial Approaches in End-Stage Renal Disease Pathology

---

---

PhD Student **Doriana Maria Popa (Faur)**

---

PhD Supervisor Prof.Dr. **Cristina Maria Borzan**



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA



# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>CURRENT STATE OF KNOWLEDGE</b>	19
<b>1. General information about chronic kidney disease</b>	21
1.1 Definitions and classification	21
1.1.1. Definition	21
1.1.2. Classification	21
1.2. Etiology and pathogenesis	22
1.3. Complications of chronic kidney disease	23
1.4. Extrarenal purification methods	25
1.4.1. Hemodialysis	25
1.4.2. Peritoneal dialysis	26
<b>2. Trace elements and their impact in population's health</b>	27
2.1. Definitions and classification	27
2.2. Heavy metal pollution sources	27
2.2.1. Air	28
2.2.2. Water	28
2.2.3 Soil, plants and fauna	28
2.2.4. Cosmetic products	29
2.2.5. Containers for cooking and storage	29
2.2.6. The dialysis process	29
2.3. The impact of heavy metals in the body homeostasis	29
2.3.1. Zinc	30
2.3.2. Selenium	31
2.3.3. Copper	32
2.3.4. Iron	33
<b>3. The impact of heavy metals in end-stage renal disease patients</b>	35
3.1. Lead	35
3.2. Cadmium	36
3.3. Aluminum	37
3.4 Nickel	38

<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	39
<b>1. Aims</b>	41
<b>2. General methodology</b>	43
2.1. Study design and data collection	43
2.2. Statistical analysis	43
<b>3. Study 1 – Study of soil heavy metals – risk factors for exposed population</b>	45
3.1. Introduction	45
3.2. Aim	45
3.3. Materials and methods	46
3.4. Results	48
3.5. Discussions	57
3.6. Conclusion	61
<b>4. Study 2 – Case control pilot study on heavy metals level in blood and plasma in healthy pediatric population and ESRD pediatric patients</b>	63
4.1. Introduction	63
4.2. Aim	64
4.3. Materials and methods	64
4.3.1 Collection and analysis of the heavy metals	65
4.3.2 Statistic analysis	67
4.4. Results	67
4.5. Discussions	75
4.6. Conclusion	76
<b>5. Study 3 – Involvement of heavy metals in the hematological profile and phospho-calcium metabolism in ESRD patients</b>	77
5.1. Introduction	77
5.2. Aim	78
5.3. Materials and methods	78
5.3.1 Collection and analysis of the biological parameters	79
5.3.2 Collection and analysis of the heavy metals	79
5.3.2 Statistic analysis	80
5.4. Results	80
5.5. Discussions	84
5.6. Conclusions	87
<b>6. Study 4 - Study on accessibility of chronic kidney disease patients to the specialized services of the Healthcare system during the pandemic</b>	89
6.1. Introduction	89

6.2. Aim	90
6.3. Materials and methods	91
6.4. Results	91
6.5. Discussions	98
6.6. Conclusions	100
<b>8. General discussions</b>	<b>103</b>
8.1. Managerial model	103
8.2. Ethical considerations	109
8.3. General study limitations and future research directions	110
8.3.1. General study limitations	110
8.3.2. Future research directions	111
<b>9. General conclusions</b>	<b>113</b>
<b>10. Originality and innovative contributions of this thesis</b>	<b>117</b>
<b>BIBLIOGRAPHY</b>	<b>119</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>128</b>

**Key words:** heavy metals, soil pollution, chronic kidney disease, dialysis, health promotion, accessibility to healthcare system during pandemic

# PhD Thesis Summary

Starting from the main objective of public health, i.e. protection of people's health, including environment protection, we wanted to assess the environmental risk factors (heavy metal pollution, SARS-COV2 pandemic) that led to the need for current management changes and public health approaches in chronic kidney disease. The purpose of this research is to formulate new managerial approaches (health promotion strategies, health education strategies, social intervention methods) for end-stage chronic kidney disease patients.

Chronic kidney disease (CKD) is one of the major public health problems in both adult and pediatric populations, representing a major challenge for healthcare systems and requiring a particular multidisciplinary approach, both prophylactic and curative, rehabilitative, social integration, environmental health, social pedagogy and social care.

The CKD etiology is multifactorial, and recently the involvement of heavy metals in the progression and development of CKD complications has been increasingly studied.

Essential heavy metals in optimal amounts play an important role in body homeostasis. They are classified into essential, conditionally essential, toxic and conditionally toxic heavy metals. The routes by which they enter the body vary; the most common route is the gastrointestinal tract, through ingestion of contaminated food and water. The major sources of toxic heavy metals contaminating the soil are industry through chemical emissions, agriculture through fertilizers and pesticides, and exhaust gases, especially in densely populated urban areas.

Once in the body, heavy metals circulate in the plasma, either in free form (risk of deposition in organs such as kidneys, brain, myocardium or bones - where they remain stored for the rest of people's lives) or bound to metalloproteins. The common pathway to eliminate heavy metals is through kidneys; in CKD, the glomerular filtration rate is low and toxic heavy metals can reach extremely harmful levels. Most nonessential heavy metals (Pb, Al, Cd) have nephrotoxic activity by activating oxidative stress mediators or causing genetic changes. Account should be taken of the fact that they have adverse effects on both the hematological profile (Al in particular) and the phospho-calcium profile (Al, Pb, Cd), which have the potential to increase the development of complications in CKD, especially in the end stage.

Routine heavy metal measurement may constitute a new diagnostic niche in pathologies with unidentified etiology (idiopathic causes); there are now clinics in developed countries that practice environmental medicine (Spezialklinik Neukirchen, Germany). These clinics measure, identify and treat numerous heavy metal toxicities with multiorgan (including kidneys), dermatological, immunological, endocrinological and oncological implications.

**The general part of this thesis** consists in a bibliographic analysis of the specialized literature on CKD, addressing conceptual aspects related to: definitions, classifications, etiologies, and purification methods in end-stage CKD with disease-related complications. It also includes important aspects regarding the definition and taxonomy of heavy metals, sources of contamination/pollution, and the influence of essential heavy metals in body homeostasis. It is known that chronic exposure to heavy metals is extremely harmful to health, especially for people living in contaminated areas; therefore, **the first study** aimed to identify heavy metals in 3 industrial areas in Transylvania (Baia Mare, Aghires, Copșa Mică), using 4 distinct methods of analysis: UV-VIS Spectrophotometry, AAS, SEM-EDAX and X-ray Diffraction. The results revealed increased levels of toxic heavy metals in the soil, with Pb, Al and Cd being the most nephrotoxic heavy metals. Of the four methods we used, SEM-EDAX and AAS showed high sustainability, being quantitative assessment methods. We also noted depletion of essential trace elements such as Zn and Mg in those areas. Knowing the concentration of heavy metals in the studied areas and the literature data on their effect on health, we have formulated a series of risk factors to which people in contaminated/polluted areas are exposed.

For **the second study**, we set up 2 groups (case group - pediatric dialysis patients, and control group - healthy pediatric participants) to measure heavy metals in plasma and urine, and compare these results between the studied groups. Higher amounts of toxic heavy metals and lower amounts of essential heavy metals were noted in dialysis patients. Slightly higher levels of Al and lower levels of Zn were noted in the healthy group compared to other studies conducted on larger groups.

In **the third study**, using the results of the second study, we examined the possible influence of heavy metals (excess of toxic heavy metals or low level of essential heavy metals) on the hematological profile and phospho-calcium metabolism in the group of pediatric dialysis patients. We noted a statistically significant correlation for Al with implications on the hematological profile (red blood cells, serum iron), for Cd and Pb on transferrin (possibly through liver toxicity), for Zn and Cu deficiency through transferrin and Mg impairment.

**The fourth study** aimed to assess CKD patients during the pandemic using a questionnaire. Although efforts were made to facilitate access to treatment and medical visits, the quality of life of these patients was further affected during that period, thus increasing their anxiety and lack of trust in the solutions offered by the medical system to protect this category of patients - vaccination.

**The general discussion chapter** outlines the research results and compares them with other studies in the literature, highlighting the development of a new management model for end-stage CKD patients.

Multidisciplinary teams are needed in CKD management: pediatric nephrologist, psychologist, nutritionist, educator, public health physician, environmental engineers (integration of environmental research into clinical practice with the aim of changing environmental policies).

**The originality of this thesis** lies in the development of a managerial model targeting end-stage CKD patients, by developing health promotion strategies, health education and social intervention methods. The tools selected to build the managerial model, the assessment of heavy metal contamination, and the impact of the pandemic on CKD patients are novel.

The determination of heavy metals in the soil of 3 regions in Transylvania, using 4 different assessment methods, is a novelty; this study was published in a Springer journal which belongs to Quartile 1; moreover, this research received an award from UEFISCDI (Executive Agency for Higher Education, Research, Development and Innovation Funding).

As regards the identification of heavy metals in the blood of healthy participants and dialysis patients, this was performed for the first time in our country; internationally, there are studies on this topic but on larger groups of pediatric patients and fewer on pediatric dialysis patients.

The questionnaire we used is an original one; we have found out information about accessibility to health services and the level of vaccine acceptability in CKD patients, important data for the development of health promotion strategies. In addition, we have identified the economic impact of the pandemic on families with dialysis children, and have assessed the level of stress caused by the pandemic in children with CKD.

We have developed customized solutions to limit exposure to toxic heavy metals and novel methods to fight essential heavy metal depletion by devising concrete (nutritional, pharmaceutical, agriculture/industry) strategies.