



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE DELLA NUTRIZIONE E DELL'ALIMENTAZIONE

ALTERAZIONI DELLA PERCEZIONE GUSTATIVA
NELLA MALATTIA RENALE CRONICA: STUDIO
COMPARATIVO TRA PAZIENTI DIALIZZATI,
TRAPIANTATI E IN TERAPIA CONSERVATIVA

ALTERATIONS IN TASTE PERCEPTION IN CHRONIC
KIDNEY DISEASE: A COMPARATIVE STUDY AMONG
DIALYSIS PATIENTS, TRANSPLANT RECIPIENTS, AND
PATIENTS ON CONSERVATIVE THERAPY

Studente:
MANUEL SFIRRO

Relatore: CHIAR.MA
PROF. ARIANNA VIGNINI

Correlatore: CHIAR.MO
DOTT. TEFIK ISLAMI

Correlatore: CHIAR.MA
PROF.SSA MARA FABRI

ANNO ACCADEMICO 2025-2026

SOMMARIO

1. INTRODUZIONE	4
1.1 LA SENSIBILITÀ GUSTATIVA	5
1.1.1 Il bottone gustativo	5
1.1.2 Trasduzione del segnale chimico	7
1.1.3 Alterazione del gusto	9
1.2 LA MALATTIA RENALE CRONICA	11
1.2.1 Funzionalità renale.....	11
1.2.2 Aspetti epidemiologici.....	11
1.2.3 Classificazione della Malattia Renale	13
1.2.4 Complicanze della Malattia Renale Cronica.....	16
1.3 ALTERAZIONE DEL GUSTO NEI PAZIENTI NEFROPATICI.....	18
1.3.1 Alterazioni del gusto in pazienti emodializzati.....	19
1.3.2 Percezione gustativa in pazienti con trapianto renale	20
1.3.3 Alterazione del gusto nella Malattia Renale Avanzata pre-dialisi	20
2. SCOPO DELLA TESI	22
3. MATERIALI E METODI	25
3.1 Popolazione di studio	25
3.2 Test del gusto	28
3.3 Campionamento della saliva	29
3.4 Determinazione della capacità antiossidante (ORAC).....	30
3.5 Determinazione dell'attività della Superossido Dismutasi (SOD).....	31
3.6 Determinazione dell'Acido Urico (UA)	31
3.7 Determinazione dei ROS con l'utilizzo della sonda HPF	32
3.8 Analisi statistica	33
4. RISULTATI	34
4.1 RISULTATI POPOLAZIONE DI STUDIO.....	34
4.1.1 Percezione gustativa	34
4.1.2 Confronto risposte relative al campione di Acqua.....	36
4.1.3 Percentuale risposte errate	37
4.1.4 Percezione gustativa e livelli sierici di Ca, K, P, Urea e Acido Urico salivare ..	39
4.1.5 Analisi della composizione salivare.....	40
4.2 ANALISI NEL GRUPPO EMODIALIZZATI (HD)	43

4.2.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto	43
4.2.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo HD.....	44
4.2.3 Confronto tra sottogruppi LAT e NO LAT.....	45
4.3 ANALISI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE.....	47
4.3.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto	47
4.3.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo TX	48
4.3.3 Confronto sottogruppi dei pazienti TX	48
4.4 ANALISI PAZIENTI MRA	51
4.4.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto	51
4.4.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo MRA	51
5 DISCUSSIONE	53
6. CONCLUSIONI	63
7. BIBLIOGRAFIA	65

ACRONIMI E ABBREVIAZIONI

AKI	Acute Kidney Injury; Danno Renale Acuto
cAMP	Adenosina Monofosfato Ciclico
CKD	Chronic Kidney Disease; Malattia Renale Cronica
CRP	Proteina C Reattiva
ESKD	End-Stage Kidney Disease; Malattia Renale allo Stadio Terminale
HD	Pazienti in Dialisi
IP3	Inositolo Trifosfato
LAT	Lista Attiva Trapianto
MRA	Pazienti con Malattia Renale Avanzata
NO LAT	Non in Lista Attiva Trapianto
ORAC	Oxygen Radical Absorbance Capacity
ROS	Specie Reattive dell'Ossigeno
SOD	Superossido Dismutasi
TX	Pazienti con Trapianto Renale
UA	Acido Urico
VFG	Velocità di Filtrazione Glomerulare

1. INTRODUZIONE

1.1 LA SENSIBILITÀ GUSTATIVA

Il senso del gusto ci permette di distinguere i cibi indesiderati o persino letali da quelli piacevoli da mangiare e che contengono sostanze nutritive. Inoltre, stimolano le risposte fisiologiche coinvolte nella digestione e assorbimento degli alimenti. La sensibilità gustativa è fortemente legata alle primitive funzioni emotive e comportamentali del nostro sistema nervoso e presenta una spiccata variabilità interindividuale determinata dall'espressione genica. Di conseguenza, la soglia di sensibilità e la percezione dell'intensità dei vari stimoli gustativi – dolce, salato, amaro, umami, acido, grasso, acqua – sono variabili. Questa variabilità è ulteriormente modulata da fattori psicologici, stati fisiologici e patologici, età, fumo e abitudini alimentari (Sung et al., 2025). Persone abituate a mangiare poco salato tendono a percepire come eccessivamente salati alimenti che, per la popolazione generale, risultano di normale sapidità. Questo fenomeno, noto come *adattamento gustativo dietetico*, riflette la plasticità del sistema gustativo: l'esposizione cronica a determinati stimoli modifica progressivamente le soglie di rilevamento e di riconoscimento, ovvero le concentrazioni minime necessarie per identificare un sapore (Bertino et al., 1986).

1.1.1 *Il bottone gustativo*

La capacità di assaporare il cibo è esplicata grazie alla presenza di chemocettori, recettori gustativi specializzati situati nel canale alimentare superiore e raggruppati in strutture tondeggianti: il bottone o calice gustativo. Esso ha un diametro di circa 30

μm e una lunghezza di circa $60 \mu\text{m}$. Questi calici si localizzano nello spessore dell'epitelio pavimentoso composto che delimita i solchi presenti tra le papille. L'apice del calice presenta un piccolo poro gustativo, orifizio che si apre sulla superficie della mucosa e grazie al quale le molecole del cibo entrano in contatto con il proprio recettore. All'interno della struttura del bottone si possono osservare cellule fusate che si dispongono perpendicolarmente alla superficie con un nucleo allocato nella parte basale del calice. Si riconoscono tre tipologie di cellule epiteliali: cellule gustative, cellule di sostegno (o sustentcolari) e cellule basali.

Le cellule gustative sono deputate alla ricezione degli stimoli gustativi e sono in contatto sinaptico con le terminazioni nervose afferenti dei VII, IX e X, nervi cranici, rispettivamente il facciale, glossofaringeo e vago. Sono cellule allungate provviste di microvilli apicali che sporgono nel poro gustativo la cui membrana plasmatica contiene i recettori gustativi. La vita media delle cellule gustative è di circa 10-14 giorni. Le cellule basali si dispongono alla base del calice e rappresentano le progenitrici delle cellule gustative e di sostegno, fondamentali perciò del turnover. Le cellule sustentcolari sono elementi allungati e con citoplasma più eosinofilo rispetto a quello delle cellule gustative.

A livello ultrastrutturale, sono state osservate tra le cellule delle strutture a zig-zag che rappresentano le sinapsi elettriche, ovvero giunzioni comunicanti che facilitano il passaggio del segnale elettrico durante il processo trasduzionale. Nel 1965, attraverso studi di autoradiografia sui topi (Farbman, 1965) somministrando la timidina triziata, che marca il DNA delle cellule basali in stato mitotico è stata osservata una diversa marcatura delle cellule, che ha portato ad una distinzione ulteriore introducendo una nuova nomenclatura: cellule di Tipo I, di Tipo II, Tipo III, Tipo IV.

Le cellule di Tipo I rappresentano poco più del 50% della popolazione cellulare. Presentano caratteristiche simili agli astrociti, intervenendo nell'omeostasi del potassio e nella degradazione dei neurotrasmettitori. Hanno microvilli apicali multipli che si estendono nel poro gustativo. Le cellule di Tipo II esprimono, invece, recettori per il dolce, amaro e umami. Possiedono un singolo microvillo apicale e formano contatti funzionali con le fibre nervose caratterizzati da mitocondri "atipici", secernendo e rilasciando ATP. Attraverso queste cellule passa anche la complessa trasduzione molecolare degli acidi grassi che mediano l'oleogusto. Le cellule di Tipo III mediano principalmente il gusto acido e sono caratterizzate da un accumulo di vescicole presinaptiche nei punti di contatto con le fibre nervose, essendo le uniche a formare sinapsi chimiche classiche. In ultimo, le cellule di Tipo IV rappresentano cellule post-mitotiche immature situate nel quarto inferiore del calice ed hanno la capacità di differenziarsi in uno qualsiasi degli altri tre tipi di cellule allungate (Tipo I, II o III), garantendo così il continuo ricambio cellulare (Yang et al., 2020).

1.1.2 *Trasduzione del segnale chimico*

I recettori presenti nella membrana apicale delle cellule gustative possono essere di due tipi: un recettore di tipo metabotropico associato alla Gustducina (proteina G), espresso specificatamente nelle cellule di Tipo II per il dolce, amaro e umami; l'altro è un canale ionico per l'acido e il salato (Figura 1). La differenza è data dal fatto che quando una molecola chimica interagisce con un recettore associato alla proteina G, scatena una serie di eventi a cascata, come la sintesi di secondi messaggeri, quali l'Inositolo Trifosfato (IP3) o l'Adenosina Monofosfato Ciclico (cAMP), che si portano ad una depolarizzazione della membrana: l'IP3 si lega ai propri recettori sul reticolo

endoplasmatico liscio, provocando il rilascio di Ca^{2+} dal suo interno verso il citoplasma; il cAMP chiude i canali del potassio impedendone l'uscita, provocando la depolarizzazione della membrana che a sua volta fa aprire i canali per il calcio voltaggio-dipendenti presenti sulla membrana plasmatica.

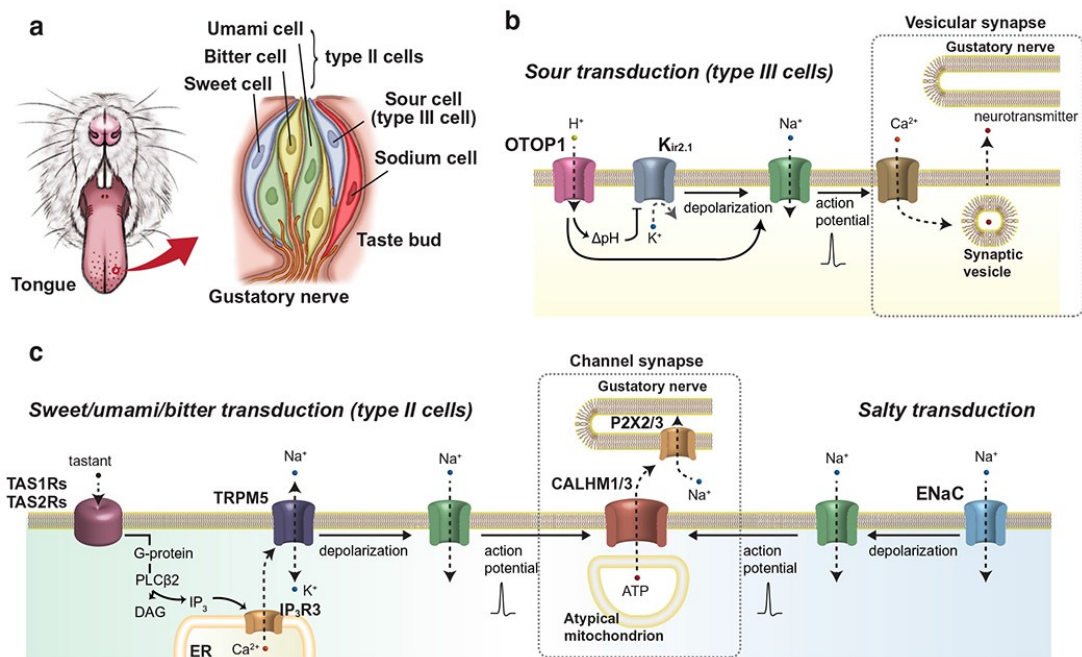


Figura 1: Trasduzione del segnale gustativo per i diversi stimoli

In entrambi i casi, l'aumento della concentrazione del calcio stimola la liberazione dei neurotrasmettitori per esocitosi, i quali raggiungono le fibre afferenti della cellula gustativa, dalle quali il segnale elettrico raggiungerà i centri nervosi deputati all'elaborazione del sapore.

Esistono due soglie per definire un sapore: (1) la *soglia di percezione*, ovvero la concentrazione alla quale percepiamo un sapore senza riuscire a codificarlo, e (2) la *soglia di riconoscimento*, ovvero la concentrazione che ci consente di identificare il sapore specifico, come dolce o amaro. Per esempio, nel caso del saccarosio (zucchero), la sensazione di dolcezza si avverte già a concentrazioni di 6 mM, ma è necessaria una

concentrazione di 22 mM per riconoscerlo chiaramente. Nella Tabella 1 vengono mostrate le diverse soglie per i diversi sapori. Una curiosità riguarda il gusto amaro: la capacità di riconoscere questo sapore avviene ad una soglia di molto bassa; questo è dovuto al fatto che spesso in natura le sostanze tossiche sono amare, per cui l'elevata sensibilità al sapore amaro permette di riconoscere ed evitare l'ingestione di sostanze tossiche.

Tabella 1: Soglie di percezione e di riconoscimento dei diversi stimoli gustativi

Sensazione gustativa	Sostanza	Soglia di percezione	Soglia di riconoscimento
<i>Salato</i>	NaCl	0.00238 mM	0.00815 mM
<i>Acido</i>	HCl	0.179 mM	0.226 mM
<i>Amaro</i>	Cloridrato di chinino	3.99 μ M	4.75 μ M
<i>Dolce</i>	Saccarosio	0.266 mM	1.33 mM
<i>Umami</i>	Glutammato monosodico	0.0126 M	0.00207 M

Originariamente vi era l'ipotesi che le cellule gustative avessero più di un recettore e che quindi ogni cellula potesse rilevare i sapori fondamentali, ma, studi più recenti di biologia molecolare hanno dimostrato la presenza di un solo recettore per ogni cellula. La risposta alle diverse sostanze chimiche è probabilmente dovuta alle sinapsi elettriche tra le cellule vicine. Se consideriamo una cellula sensibile per il dolce, la corrente elettrica generata quando viene stimolata giunge alle altre cellule, le quali produrranno una risposta, seppure di intensità inferiore. La cellula gustativa non genera un potenziale d'azione, in quanto la depolarizzazione di membrana è sufficiente per trasmettere il segnale alla fibra afferente, vista la breve distanza che le separa.

1.1.3 Alterazione del gusto

La condizione di disgeusia descrive una caratteristica qualitativa legata al modo alterato di percepire il gusto. Essa può manifestarsi in diverse forme: (1) l'*ageusia*,

descritta come la perdita totale del gusto; (2) la *fantasmageusia*, che può essere causata da traumi, dall'uso di farmaci come antibiotici o inibitori-ACE, o da lesioni del nervo trigemino, nella quale viene avvertito in modo persistente un determinato gusto anche quando non si sta mangiando (ad esempio la percezione di un gusto metallico in bocca); (3) l'*ipogeusia*, descritta come una diminuzione della percezione del gusto; e (4) la *cacogeusia*, definita come la percezione distorta di un sapore normalmente neutro o gradevole come sgradevole, spesso descritto come amaro, metallico o putrido, anche in assenza di un reale stimolo alterante. A differenza della *fantasmageusia*, in cui il sapore fantasma compare indipendentemente dall'assunzione di cibo, la *cacogeusia* si manifesta tipicamente in risposta a uno stimolo gustativo reale che viene quindi "deformato" dal sistema percettivo. Qualsiasi essa sia, il tipo di alterazione gustativa può influenzare la qualità della vita e l'assunzione di cibo (Jafari et al., 2021) aumentando il rischio persino di malnutrizione (Pluta et al., 2025). La *disgeusia* colpisce il 35% dei soggetti affetti da malattia renale allo stadio terminale (End-Stage Kidney Disease;ESKD) (Lynch et al., 2013) tra cui una compromissione del salato e una percezione metallica in alcuni alimenti ricchi di proteine (McMahon et al., 2014a; Riccardo, 2017). Queste alterazioni del gusto sembrano ridurre l'aderenza alle diete renali (Fitzgerald et al., 2019a).

1.2 LA MALATTIA RENALE CRONICA

1.2.1 *Funzionalità renale*

L'apparato renale è costituito da reni, ureteri e uretra. La principale funzione del rene è garantire la filtrazione del plasma circolante mediante il glomerulo, producendo quotidianamente circa 180- 200 litri di ultrafiltrato, precursore dell'urina definitiva dopo i processi di riassorbimento e secrezione lungo il nefrone, consentendo l'escrezione di tossine, scarti metabolici e ioni in eccesso, mantenendo al contempo le sostanze essenziali nel sangue. I reni svolgono anche funzioni endocrine, producendo: eritropoietina, coinvolta nella produzione degli eritrociti; renina, che influenza la pressione sanguigna; 1, 25-diidrocolecalfiferolo (la forma metabolicamente attiva della vitamina D), coinvolto nel controllo dell'assorbimento del calcio e nel metabolismo minerale; vari altri composti solubili dotati di funzione metabolica. Se queste funzioni vengono meno allora si entra in una condizione patologica di insufficienza renale (Hall *et al.*, 2021).

1.2.2 *Aspetti epidemiologici*

Le patologie renali sono tra le più importanti cause di decesso e di invalidità in molti paesi di tutto il mondo. È stato stimato che nel 2014, negli Stati Uniti, più del 10% degli individui adulti, ovvero oltre 26 milioni di persone, fosse affetto da patologie renali croniche e molti altri milioni di soggetti fossero affetti da danno renale acuto (Acute Kidney Injury; AKI). Secondo i dati del sistema NHANES del marzo 2026, la percentuale di persone che soffrono di queste patologie è aumentata del 4%, ovvero un decimo della popolazione. Circa 9 adulti su 10 (87%) di età pari o superiore a 20 anni affetti da malattia renale cronica (Chronic Kidney, Disease; CKD) non

sapevano di averla (*Malattia renale cronica negli Stati Uniti | Malattia renale cronica | CDC, 2026*).

Il fenomeno non riguarda solo i grandi paesi, ma è ben documentato anche a livello regionale italiano. Secondo il Registro Dialisi e Trapianto della Regione Marche (RIDT), al 31 dicembre 2014 i pazienti in trattamento dialitico nella regione erano 1.207 con una prevalenza di circa 800 pazienti per milione di popolazione (pmp), in linea con la media nazionale di 762 pmp. Dati più recenti indicano una tendenza in aumento: al 31 dicembre 2022 i pazienti in trattamento dialitico erano 1090 con una prevalenza di 709 pmp. L'incidenza nel 2014 risultava tuttavia superiore alla media nazionale (159 pmp/anno), anche dopo correzione per l'età (199 pmp/anno). Si osserva inoltre una tendenza in crescita del numero di nuovi pazienti avviati alla dialisi dal 1995 al 2014, con un picco di circa 330 nuovi pazienti nel 2014. La popolazione dialitica marchigiana è caratterizzata da una netta prevalenza maschile (66% uomini vs 34% donne) e da un'età avanzata, con l'80% dei pazienti oltre i 60 anni e un picco nella fascia 71–80 anni. Le cause principali di insufficienza renale erano le nefropatie vascolari (34%), seguite dal diabete (16%) e dalle glomerulonefriti primitive (13%), dato coerente con l'età media elevata della popolazione. La mortalità complessiva dei pazienti dializzati nel 2014 era del 16%, in linea con la media nazionale, con le cause cardiovascolari responsabili del 58% dei decessi (*Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, 2025*). Tra i fattori di rischio per l'insorgenza e la progressione della CKD figurano il diabete, l'obesità, l'ipertensione arteriosa. Accanto ai fattori di rischio strutturali e alle comorbidità sistemiche, le linee guida KDIGO 2024 riconoscono un ruolo rilevante ai fattori di stile di vita modificabili, che pur non rappresentando cause

dirette della malattia, ne accelerano la progressione e peggiorano la prognosi cardiovascolare e renale (Stevens et al., 2024).

1.2.3 *Classificazione della CKD*

Le patologie renali gravi possono essere suddivise in due categorie principali. Il *danno renale acuto (Acute Kidney Injury; AKI)*, in cui si verifica una repentina perdita della funzionalità renale nell'arco di alcuni giorni, con conseguente necessità di ricorrere a una terapia di sostituzione renale qual è la dialisi, nelle forme più gravi. In alcuni casi nei pazienti affetti AKI, la funzione renale può essere alla fine ripristinata a un livello pressoché normale. All'interno di queste due categorie generali, si collocano le numerose patologie renali specifiche che interessano i vasi sanguigni renali, i glomeruli, i tubuli, l'interstizio renale e parte delle vie urinarie esterne ai reni, compresi gli ureteri e la vescica.

La *malattia renale cronica (Chronic Kidney Disease, CKD)* viene in genere definita come una condizione caratterizzata dalla presenza di un danno renale o di una ridotta funzionalità renale persistenti per almeno tre mesi, è spesso associata alla perdita progressiva e irreversibile di un grosso numero di nefroni funzionanti.

Secondo le *Linee Guida KDIGO 2024*, la CKD è definita come la presenza di anomalie della struttura o funzione renale persistenti per un periodo minimo di tre mesi, con ripercussioni clinicamente rilevanti sulla salute del paziente. La diagnosi richiede la presenza, per tale durata, di almeno uno tra i seguenti criteri: albuminuria (rapporto albumina/creatinina urinaria ≥ 30 mg/g; ACR), alterazioni del sedimento urinario, ematuria persistente, anomalie elettrolitiche secondarie a disordini tubulari, anomalie rilevate all'esame istologico o all'imaging, storia di trapianto renale, oppure

una velocità di filtrazione glomerulare (VFG) inferiore a 60 ml/min per 1.73 m². La classificazione della CKD si basa su tre dimensioni, sintetizzate nell'acronimo CGA: la Causa della malattia renale (C), la categoria GFR (G), e la categoria di albuminuria (A). Questo sistema, introdotto con le linee guida KDIGO 2012 e confermato nell'aggiornamento del 2024, costituisce oggi lo standard internazionale per la stratificazione del rischio e la gestione clinica del paziente nefropatico.

La funzione renale residua (Tabella 2) viene espressa attraverso cinque categorie di VFG (G1–G5). La categoria G1 corrisponde a un VFG normale o elevato (≥ 90 ml/min/1.73 m²), la G2 a una riduzione lieve (60–89 ml/min/1.73 m²). Le categorie G3a e G3b identificano rispettivamente una riduzione lieve-moderata (45–59 ml/min/1.73 m²) e moderata-grave (30–44 ml/min/1.73 m²). La categoria G4 corrisponde a una riduzione grave (15–29 ml/min/1.73 m²), mentre la G5 indica l'insufficienza renale terminale, con VFG inferiore a 15 ml/min/1.73 m². È importante sottolineare che, in assenza di ulteriori marcatori di danno renale, le categorie G1 e G2 da sole non soddisfano i criteri diagnostici per CKD.

Tabella 2: Classificazione KDIGO 2024 sulla base dei valori di VFG

	VFG (ml/min/1.73 m ²)	Descrizione
<i>G1</i>	≥ 90	Normale o elevato
<i>G2</i>	60-89	Lievemente ridotto
<i>G3a</i>	45-59	Lieve-moderatamente ridotto
<i>G3b</i>	30-44	Moderato-Gravemente ridotto
<i>G4</i>	15-29	Gravemente ridotto
<i>G5</i>	<15	Insufficienza renale terminale

Il grado di albuminuria viene classificato in tre categorie (Tabella 3): A1, che indica un'escrezione normale o lievemente aumentata (ACR <30 mg/g); A2, corrispondente

a un'albuminuria moderatamente aumentata (ACR 30–300 mg/g); e A3, che indica un'escrezione gravemente aumentata (ACR >300 mg/g). L'albuminuria costituisce un marcatore indipendente di danno glomerulare e rappresenta, insieme al VFG, un predittore autonomo di progressione della malattia, di eventi cardiovascolari e di mortalità.

Tabella 3: Classificazione KDIGO 2024 sul rapporto Albumina- Creatinina (ACR)

	ACR (mg/g)	Descrizione
A1	< 30	Normale o lievemente aumentata
A2	30 – 300	Moderatamente aumentata
A3	> 300	Gravemente aumentata

La combinazione delle categorie GFR e albuminuria genera una mappa di rischio a colori (Figura 2), utilizzata nelle linee guida KDIGO per orientare la frequenza del monitoraggio e le soglie di riferimento nefrologico. Stadi più avanzati della malattia - in particolare a partire da G3b–G4, spesso in associazione con albuminuria di categoria A2 o A3 - si accompagnano a un aumento progressivo del carico di tossine uremiche, a squilibri elettrolitici e metabolici, e a manifestazioni sistemiche che coinvolgono diversi organi e apparati, tra cui, come verrà discusso nei capitoli successivi, il cavo orale e il sistema gustativo. Di solito non compaiono gravi sintomi clinici finché il numero di nefroni funzionanti non si riduce del 70-75%. Infatti, la concentrazione plasmatica degli elettroliti e il volume dei liquidi corporei possono essere mantenuti nell'ambito della normalità finché il numero di nefroni funzionanti non scende al di sotto del 20-25% del normale.

KDIGO: Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

Figura 2: Classificazione KDIGO 2024

1.2.4 Complicanze della CKD

La progressiva perdita della funzione renale compromette la capacità dell'organismo di mantenere l'equilibrio idro-elettrolitico, acido-base e metabolico. Con la riduzione del filtrato glomerulare, il rene perde progressivamente la capacità di eliminare acqua, elettroliti e prodotti di scarto derivanti dal metabolismo cellulare, determinando l'instaurarsi di numerose alterazioni sistemiche (Hall et al., 2021). La gravità di tali manifestazioni è strettamente correlata allo stadio della malattia, alla velocità di progressione del danno renale e alla presenza di eventuali comorbidità.

Tra le principali conseguenze cliniche si osservano ritenzione idrosalina con comparsa di edema e ipertensione arteriosa, alterazioni del metabolismo del sodio, del potassio, del calcio e del fosforo, acidosi metabolica dovuta alla ridotta escrezione degli acidi fissi e anemia secondaria al deficit di produzione di eritropoietina.

Parallelamente, si sviluppano importanti disordini endocrino-metabolici e infiammatori che contribuiscono al coinvolgimento cardiovascolare, osseo e nutrizionale tipico degli stadi avanzati della CKD.

Un ruolo centrale nella fisiopatologia della malattia è rappresentato dalla progressiva ritenzione delle cosiddette *tossine uremiche*, sostanze che in condizioni fisiologiche vengono eliminate dal rene (Cozzolino et al., 2025). Tra queste rientrano composti azotati come urea, creatinina e acido urico, ma anche numerose molecole di medio ed elevato peso molecolare, prodotti della glicazione avanzata, tossine legate alle proteine plasmatiche e metaboliti derivanti dal microbiota intestinale (Vanholder et al., 2003). L'accumulo di tali sostanze determina uno stato tossico sistemico noto come uremia, responsabile di manifestazioni cliniche multisistemiche. Queste manifestazioni le tossine uremiche le esercitano mediante effetti pro-infiammatori, pro-ossidativi e immunomodulanti. Tra i distretti maggiormente interessati rientra anche il cavo orale, nel quale l'accumulo di metaboliti uremici e le alterazioni metaboliche correlate possono favorire la comparsa di manifestazioni cliniche specifiche, spesso precoci e clinicamente rilevanti (Vaziri et al., 2013; Claro et al., 2018).

1.3 ALTERAZIONE DEL GUSTO NEI PAZIENTI NEFROPATICI

Come già descritto nelle sezioni precedenti, la percezione gustativa, e quindi il legame tra le molecole gustative e il proprio recettore, viene facilitata per mezzo della saliva, prodotta dalle ghiandole salivari maggiori e minori che circondano la cavità orale. Nei pazienti con insufficienza renale è stato osservato però che il flusso salivare diminuisce in modo significativo, così come il suo pH, il numero totale di proteine contenute in essa e alcuni metalli come rame e zinco (Anuradha et al., 2015; Takahashi, 2022). Questa alterazione e modificazione chimico-fisica è data in primis dallo stato di idratazione del paziente: spesso i pazienti in dialisi sono sottoposti a rigide restrizioni di liquidi che portano a una lenta e cronica disidratazione nel cavo orale, in associazione poi agli squilibri elettrolitici e proteici. L'iperfosfatemia o l'iperkalemia, come avviene nel sangue, causano anche nella saliva un accumulo di fosforo e potassio, rendendo il pH più alcalino; ciò, insieme all'accumulo di urea e alla sua scissione in anidride carbonica e ammoniaca, favorisce la precipitazione di fosfato di calcio, portando al rapido accumulo di tartaro sulla superficie dentale (D'souza et al., 2023). Anche i farmaci diuretici e antipertensivi, così come la riduzione delle difese immunitarie locali, hanno un effetto collaterale sulle cellule acinose delle ghiandole salivari, causandone l'atrofia (Ito et al., 2023). Queste ripercussioni hanno effetto su tutta la cavità orale, causando altri fenomeni infiammatori orali come l'alitosi uremica, paradontiti, in associazione a fenomeni di alterata percezione dei sapori.

1.3.1 *Alterazioni del gusto in pazienti emodializzati*

La disgeusia rappresenta una manifestazione orale frequente nei pazienti con malattia renale cronica sottoposti al trattamento dialitico e si inserisce nel più ampio quadro delle alterazioni del cavo orale tipiche di questa popolazione. I disturbi del gusto più comuni sono spesso associati alla percezione di una percezione metallica o ridotta/alterata percezione del salato, acido, amaro e glutammato (umami) (K. J. Manley, 2015; McMahon et al., 2014b). Queste alterazioni della percezione gustativa possono derivare da squilibri degli elettroliti sierici oltre che dall'accumulo di tossine uremiche contribuendo ad alterare le concentrazioni vascolari e salivare modificando, di conseguenza, il livello basale con cui le cellule chemorecetttrici orali rispondono agli stimoli presenti negli alimenti (Lynch et al., 2013). In uno studio (Fitzgerald et al., 2019b) condotto su pazienti emodializzati, il potassio sierico si associava positivamente all'intensità gustativa dell'umami e al gradimento corretto per acqua di diversi stimoli, mentre invece non sono emerse correlazioni dirette significative tra calcio e fosforo sierici e gli endpoint gustativi (Sguanci et al., 2024). In parallelo, elevati livelli di potassio salivare potrebbero contribuire alla comparsa del sapore metallico; Manley nel 2015 aveva già osservato che nella CKD avanzata un aumento del K era associato ad un profilo gustativo anomalo. Per il calcio sierico (Ca^{2+}) e il fosforo (P^-) invece la correlazione è più indiretta: l'aumento delle loro concentrazioni sieriche altera la composizione salivare provocando xerostomia, paradontiti, modifiche del flusso salivare, del pH e del microambiente (Rodrigues et al., 2016). Un altro microelemento che sembra essere coinvolto nel fenomeno della disgeusia è il livello di zinco sierico. Lo zinco (Zn^{2+}) è cofattore di una metallo-zinco proteina presente nella saliva nota come Gustina (o Anidrasi Carbonica di tipo VI; CA VI)

regolando il turnover delle cellule gustative e il mantenimento dell'integrità dei calici gustativi (Correa et al., 2015). È stato, infatti, osservato che una carenza di Zn^{2+} compromette la funzione della CA VI portando alla diminuzione della densità papillare fungiforme associandosi ad una ridotta sensibilità gustativa.

1.3.2 Percezione gustativa in pazienti con trapianto renale

Molti studi confermano che il trapianto di rene ripristina lo stato di salute del paziente e il ripristino della VFG portando ad una rapida eliminazione delle tossine uremiche dal flusso sanguigno e di conseguenza anche nella saliva. Questo ne permette il recupero anche della salute orale compresa la percezione gustativa, riducendo il tipico sapore metallico (Popovska et al., 2013). In questo tipo di popolazione la disgeusia sembra meno studiata, ciò che potrebbe indurre un'alterazione del gusto è l'assunzione di immunosoppressori e farmaci concomitanti, lesioni orali, nei primi sei mesi dopo l'intervento (de la Rosa-García et al., 2005). Gli studi sul metabolismo dei microelementi mostrano infatti che nei primi 6-12 mesi post trapianto i pazienti possono continuare a perdere zinco per via urinaria, sia per l'assestamento funzionale dell'organismo sia per l'interferenza con alcune terapie immunosoppressive, di conseguenza il turnover cellulare richiederà del tempo per completarsi.

1.3.3 Alterazione del gusto nella Malattia Renale Avanzata pre-dialisi

Nella fase pre-dialitica della CKD (stadi 4-5), il progressivo deterioramento della funzionalità renale determina una costante riduzione della VFG parallelamente all'accumulo di urea e tossine uremiche a livello sistemico e orale. Una delle prime manifestazioni è la disgeusia spesso accompagnata dalla comparsa di una sensazione

amaro/metallica persistente e da una sgradevolezza del cibo che, a lungo andare, può causare anoressia uremica (Sguanci et al., 2024). La letteratura clinica dimostra, infatti, che la riduzione del VFG è direttamente correlata al declino dell'acuità gustativa. In questo stadio l'approccio tra il nefrologo e il nutrizionista è importante per rallentare il progredire della malattia l'ingresso in dialisi attraverso un regime dietetico ferreo iposodico e ipoproteico. Come evidenziato in una recente revisione sistematica sulle alterazioni del gusto (Tan et al., 2022), i pazienti affetti da CKD mostrano un innalzamento significativo della soglia di percezione per il salato: questo deficit neurosensoriale spinge il paziente, nel tentativo di compensare la mancanza di sapore delle pietanze, ad aumentare involontariamente la sapidità dei cibi, compromettendo severamente l'aderenza alla terapia nutrizionale prescritta.

2. SCOPO DELLA TESI

La CKD rappresenta una condizione clinica progressiva caratterizzata da un declino graduale della funzionalità renale, con importanti ripercussioni sistemiche che coinvolgono anche il distretto orale. Nei pazienti con CKD, in particolare negli stadi più avanzati e in quelli sottoposti a trattamento emodialitico, si osserva frequentemente una riduzione del flusso salivare, un'alterazione del pH orale e un accumulo di urea nella saliva, che viene degradata in ammoniaca ad opera dell'ureasi batterica presente nel cavo orale (Asha et al., 2012). Questo processo, oltre a favorire l'alterazione dell'equilibrio della flora microbica orale, è considerato uno dei principali meccanismi alla base della disgeusia, ovvero dell'alterazione della percezione gustativa, comunemente riscontrata in questa popolazione di pazienti (Sguanci et al., 2024).

La disgeusia associata a CKD può manifestarsi in diverse forme cliniche, tra cui l'ageusia, l'ipogeusia, la parageusia o cacogeusia e la fantogeusia (Fitzgerald et al., 2019b; Popovska et al., 2013). A livello fisiologico, la percezione dei cinque gusti fondamentali dipende dall'integrità delle cellule gustative, organizzate in bottoni gustativi presenti principalmente sulle papille linguali, e dai relativi meccanismi di trasduzione del segnale (K. Manley et al., 2012; K. J. Manley, 2015). Le cellule gustative sono inoltre soggette a un turnover fisiologico rapido, stimato in circa 10-14 giorni (Farbman, 1980; Beidler & Smallman, 1965): questo elevato ricambio cellulare rende il sistema gustativo particolarmente sensibile a condizioni sistemiche croniche come la CKD, nelle quali l'accumulo di tossine uremiche, tra cui l'urea stessa, può interferire con i normali processi di rinnovamento e trasduzione del segnale gustativo.

Accanto all'alterazione gustativa, nei pazienti con CKD si osserva comunemente un'alterazione dell'equilibrio tra specie reattive dell'ossigeno (ROS) e sistemi di difesa antiossidante, con un progressivo spostamento verso uno stato di stress ossidativo sistemico. La saliva, in questo contesto, rappresenta una matrice biologica di particolare interesse: l'acido urico salivare, ad esempio, costituisce circa il 70-85% della capacità antiossidante totale della saliva stessa, contribuendo alla neutralizzazione dei ROS e alla protezione della mucosa orale (Peluso & Raguzzini, 2016). Anche il calcio, seppur noto principalmente per il suo ruolo strutturale, partecipa attivamente alla trasduzione del segnale gustativo, mediando il rilascio dei neurotrasmettitori tramite esocitosi calcio-dipendente a livello delle cellule gustative di tipo III (Vandenbeuch *et al.*, 2010).

La compromissione della funzione gustativa e dell'equilibrio ossidativo salivare nei pazienti con CKD non rappresenta solamente un disturbo sensoriale isolato, ma può avere importanti ripercussioni cliniche: l'alterata percezione dei gusti, in particolare del salato e dell'amaro, può infatti compromettere l'aderenza ai regimi dietetici prescritti (iposodici, ipoproteici o ipopotassici), favorire la comparsa di anoressia e malnutrizione, e peggiorare complessivamente la qualità della vita di questi pazienti (Stevens *et al.*, 2024).

Lo scopo della tesi è stato quello di valutare e poi confrontare la percezione gustativa nelle tre coorti di pazienti incluse nello studio: gruppo di pazienti dializzati (HD), gruppo di pazienti con Trapianto di rene (TX) da più di sei mesi e gruppo di pazienti con Malattia Renale Cronica allo stato conservativo (MRA). La percezione gustativa è stata valutata con il metodo delle Taste Strip Test modificato (Landis *et al.*, 2009; Vignini *et al.*, 2019), già applicato a diversi gruppi di pazienti con varie

patologie (Pugnaloni, *et al.*, 2020a; Pugnaloni, *et al.*, 2020b; Cecati *et al.*, 2022). Lo studio si propone inoltre di valutare se gli elevati livelli di urea sierica possano influenzare negativamente la percezione del gusto contribuendo alla comparsa di un sapore metallico/amaro in bocca, potenzialmente responsabile di disgusto e mancanza di appetito nei pazienti. Il prelievo di campioni salivari consentirà inoltre di analizzare l'attività dei sistemi antiossidanti e la presenza delle specie reattive dell'ossigeno. Si ipotizza che tali sistemi siano compromessi nei pazienti con malattia renale cronica avanzata, meno alterati nei pazienti in terapia conservativa e ulteriormente migliorati nei pazienti sottoposti a terapia sostitutiva.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione di studio

La popolazione di questo studio è composta da 55 soggetti con un'età mediana di 61 anni (IQR 51-67) afferenti alla SOD Nefrologia, Dialisi e Trapianto di Rene dell'Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche (AOUM) e reclutati a partire da marzo a giugno 2026. Sono stati selezionati per lo studio soggetti con età compresa tra 18 e 80 anni con malattia renale cronica allo stadio avanzato con $VFG \leq 30$ ml/min/1.73 m², soggetti in terapia dialitica extracorporea e soggetti sottoposti a trapianto di rene da più di sei mesi. Sono stati esclusi dallo studio soggetti che non hanno dato il loro consenso informato, non attendibilità al test sul giudizio clinico e presenza di infezioni nel cavo orale.

I soggetti arruolati (33 Maschi, 22 Femmine) sono stati suddivisi in tre coorti di studio: pazienti in dialisi (HD), pazienti trapiantati di rene (TX) e pazienti CKD stadio avanzato (MRA) (Tabella 4). Ogni gruppo è stato ulteriormente diviso in due sottogruppi ad eccezione dell'ultimo. L'età dialitica (in mesi) del gruppo HD è mediana di 49 mesi (IQR 28-64) e la durata media della dialisi pari a circa 3 ore; le sedute erano organizzate in turni differenti nell'arco della giornata e a giorni alterni della settimana.

Tabella 4: Tabella demografica dei soggetti arruolati nello studio, divisi nei tre gruppi principali (Dializzati, Trapiantati di Rene e MRA).

<i>Parametri</i>	<i>Dializzati</i>	<i>Tr. Rene</i>	<i>MRA</i>	<i>Valori di riferimento</i>
<i>Sesso (M; F)</i>	14 M; 9 F	13 M; 10 F	6M; 3 F	
<i>Età (anni)</i>	62 (56-72);	60 (50-67)	60 (48.5-65.5)	
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	10±3	1.6 ±0.5	3.7±1.8	
<i>VFG (ml/min/1.73 m²)</i>	5±2	53 ± 19	19±7	
<i>Urea (mg/dl)</i>	149±44	63 ± 25	120 ± 43.2	[19-49]
<i>Ac. Urico (mg/dl)</i>	7±2	5.5 ±1.8	7.1 ±1.3	[3.8-7.8]
<i>CRP (mg/dl)</i>	1.7 ±3.4	0.42±0.49	0.75±1.91	[0-0.5]
<i>Albumina (g/dl)</i>	3.7± 0.7	4.3± 0.3	4.4± 0.4	[4.02-4.76]
<i>Calcio (mg/dl)</i>	8.7±1.0	9.7±0.4	9.5±0.6	[8.3-10.6]
<i>Fosforo (mg/dl)</i>	6.2± 1.9	3.2± 0.4	4.1±0.5	[2.4-5.1]
<i>Potassio (mEq/L)</i>	5.1±0.7	4.1±0.4	4.4±0.4	[3.5-5.1]

I valori sono espressi come M±DS per le variabili continua (Creatinina, VFG, Ac. Urico, CRP, Urea, Albumina, Fosforo, Calcio e Potassio) e come MD (IQR) per le variabili discontinue (Sesso, Età). Per i parametri ematici sono riportati i valori di riferimento per la popolazione standard.

I sottogruppi sono stati definiti sulla presenza o assenza nella Lista Attiva Trapianti (LAT), LAT e NO LAT (Tabella 5).

Tabella 5: Tabella demografica dei soggetti del gruppo HD, divisi nei due sottogruppi (LAT e NO LAT).

<i>Parametri</i>	<i>LAT</i>	<i>NO LAT</i>	<i>Valori di riferimento</i>
<i>Sesso (M; F)</i>	6 M; 4 F	8 M; 5 F	
<i>Età (anni)</i>	59 (33-67)	67 (60-74)	
<i>T. Dialisi (mesi)</i>	40 (18-82)	52 (35-63)	
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	11±2	9±3	
<i>VFG (ml/min/1.73 m²)</i>	4.8±1.6	5.3±2.3	
<i>Urea (mg/dl)</i>	164 ± 33	138 ± 49	[19-49]
<i>Ac. Urico (mg/dl)</i>	8 ± 3	6.4 ± 1.7	[3.8-7.8]
<i>CRP (mg/dl)</i>	0.39 ± 0.33	2.7±4.3	[0-0.5]
<i>Albumina (g/dl)</i>	3.75 ± 0.58	3.7 ± 0.8	[4.02-4.76]
<i>Calcio (mg/dl)</i>	8.4 ±0.9	8.9 ± 1.0	[8.3-10.6]
<i>Fosforo (mg/dl)</i>	6.1±1.9	6.3±1.9	[2.4-5.1]
<i>Potassio (mEq/L)</i>	5.12±0.8	5.14±0.5	[3.5-5.1]

I valori sono espressi come M±DS per le variabili continua (Creatinina, VFG, Ac. Urico, CRP, Urea, Albumina, Fosforo, Calcio e Potassio) e come MD (IQR) per le variabili discontinue (Sesso, Età, Tempo di Dialisi). Per i parametri ematici sono riportati i valori di riferimento per la popolazione standard.

Nel gruppo costituito dai soggetti con il trapianto (Tabella 6) l'età trapiantologica è mediana di 59 mesi (IQR 42-118). La distribuzione del gruppo è stata sviluppata riguardo il valore di VFG in pazienti con una velocità di filtrato maggiore o minore di 45 ml/min/1.73 m². Sono stati osservati anche alcuni parametri ematochimici quali creatinina, urea, acido urico, proteina C Reattiva (CRP), albumina e VFG calcolato, se non presente nell'ultimo referto, con la formula CKD-EPI 2021.

Tabella 6: Tabella demografica dei soggetti del gruppo TX, divisi nei due sottogruppi in base al VFG.

<i>Parametri</i>	<i>VFG >45</i>	<i>VFG ≤45</i>	<i>Valori di riferimento</i>
<i>Sesso (M; F)</i>	8M; 6F	5M; 4F	
<i>Età (anni)</i>	63 (53-67)	54 (44.5-65.5)	
<i>T. Trapianto (mesi)</i>	51(38.5-99.5)	81(46.5-159.5)	
<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1.25±0.27	2.05± 0.44	
<i>VFG (ml/min/1.73 m²)</i>	64.36±14	34.56± 10.83	
<i>Urea (mg/dl)</i>	50±20	84±15	[19-49]
<i>Ac. Urico (mg/dl)</i>	5.58±1.99	5.29± 1.76	[3.8-7.8]
<i>CRP (mg/dl)</i>	0.37±0.58	0.51±0.40	[0-0.5]
<i>Albumina (g/dl)</i>	4.35±0.35	4.10 ± 0.22	[4.02-4.76]
<i>Calcio (mg/dl)</i>	9.9 ±0.4	9.6±0.5	[8.3-1.6]
<i>Fosforo (mg/dl)</i>	3.4±0.3	3.1±0.5	[2.4-5.1]
<i>Potassio (mEq/L)</i>	4.3±0.5	3.9±0.3	[3.5-5.1]

I valori sono espressi come M±DS per le variabili continue (Creatinina, VFG, Ac. Urico, CRP, Urea, Albumina, Fosforo, Calcio e Potassio) e come MD (IQR) per le variabili discontinue (Sesso, Età, Tempo di Dialisi). Per i parametri ematici sono riportati i valori di riferimento per la popolazione standard.

3.2 Test del gusto

I pazienti sono stati sottoposti ad un test per verificare la loro sensibilità gustativa, tramite un test del gusto che segue il modello dei “Taste Strip Test” (Vignini et al., 2019). È stato effettuato utilizzando tamponi di cotone impregnati di una soluzione contenente una sostanza gustativa in 4 diverse concentrazioni per ciascuno dei 5 gusti fondamentali, oltre all’olio di colza e acqua deionizzata usati puri per l’oleogusto e per il neutro. Le soluzioni sono state preparate con cloruro di sodio per il salato, acido citrico per l’acido, saccarosio per il dolce, glutammato monosodico per l’umami e cloridrato di chinino per l’amaro (Tabella 7). Per migliorare la veridicità del test è stato chiesto ai pazienti di non mangiare né bere nulla, tranne l’acqua, e di non masticare gomme e/o caramelle, almeno per un’ora prima di sottoporsi al test. Gli stimoli sono

stati applicati sul terzo anteriore della parte centrale della lingua tenuta fuori dalla bocca e sono stati utilizzati 22 tamponi di cotone seguendo un ordine di somministrazione randomizzato per ciascuno dei 4 livelli di concentrazione. Per la valutazione della sensibilità gustativa i soggetti hanno identificato i gusti percepiti attraverso la compilazione di un modulo a scelta multipla forzata tra nove opzioni di risposta possibili (acido, acqua, amaro, dolce, olio, salato, umami, niente, non so).

Tabella 7: Sostanze utilizzate come stimoli gustativi per il test del gusto

STIMOLO GUSTATIVO	SOSTANZA	CONCENTRAZIONE (mg/dl)
ACIDO	Acido Citrico	0.05
		0.09
		0.165
		0.3
AMARO	Cloridrato di chinino	0.0004
		0.0009
		0.0024
		0.006
DOLCE	Saccarosio	0.05
		0.1
		0.2
		0.4
NEUTRO	Acqua deionizzata	Pura
OLEOGUSTO	Olio di colza	Puro
SALATO	NaCl	0.016
		0.04
		0.1
		0.25
UMAMI	Glutammato monosodico	0.016
		0.04
		0.1
		0.25

3.3 Campionamento della saliva

I campioni di saliva sono stati collezionati grazie all'utilizzo di particolari dispositivi specifici per la raccolta della saliva le Salivette (Salimetrics, Carlsbad, CA).

La saliva è stata campionata non prima di 1 ora dopo che i pazienti avessero mangiato,

bevuto (tranne per l'acqua) e lavato i denti. Il tampone è stato rimosso dalla Salivette e masticato delicatamente per 1 minuto per stimolare la salivazione, per poi essere reinserito nell'inserto sospeso e la Salivette è stata chiusa accuratamente con il tappo.

Subito dopo le Salivette sono state centrifugate per 2 minuti a $1000 \times g$, a 4°C ; in questo modo le particelle e i filamenti di muco sono rimasti accumulati nell'estremità a punta appositamente progettata della Salivette. A questo punto i campioni di saliva sono stati conservati a -20°C fino al momento dell'analisi.

3.4 Determinazione della capacità antiossidante

La capacità antiossidante dei campioni di saliva è stata determinata mediante il saggio Oxygen Radical Absorbance Capacity (ORAC). Questo metodo misura la capacità di una molecola antiossidante di ritardare la perdita del segnale fluorescente ottenuto tramite il legame con la sonda fluoresceina, eliminando i radicali perossilici liberi generati dalla decomposizione termica dell'azoto composto 2,2'azobis (2-metilpropionamidina) dicloruro (AAPH). Per creare la curva standard di riferimento si utilizza un analogo sintetico idrosolubile della vitamina E, il Trolox. L'AAPH subisce una decomposizione termica quando la temperatura raggiunge i 37°C , con conseguente formazione, a velocità costante, di radicali perossilici idrosolubili. La capacità antiossidante della saliva viene calcolata dalla differenza dell'area sotto la curva (AUC) ottenuta da ogni campione di saliva e dalla lettura del bianco contenente solo il PBS. Si utilizza questo parametro in quanto è proporzionale alla quantità di antiossidanti presenti nel campione e i risultati vengono espressi sotto forma di concentrazione molare di antiossidanti convertiti in Trolox equivalenti (TE)/ μmol . La lettura viene effettuata tramite una cinetica di 3 ore tramite l'utilizzo di uno

spettrofotometro per lettura di micropiastre (Synergy™ HTX, BioTek) a $\lambda_{ex}485/\lambda_{em}530$ per ottenere i risultati espressi come $\mu\text{mol TE/ml}$.

3.5 Determinazione dell'attività della Superossido Dismutasi

Le Superossido Dismutasi (SOD) sono metalloenzimi che catalizzano la dismutazione dell'anione superossido in ossigeno molecolare e perossido di idrogeno. Le SOD svolgono un ruolo chiave nel meccanismo di difesa antiossidante delle cellule e la quantità di SOD presente negli ambienti cellulari ed extracellulari è fondamentale per la prevenzione delle malattie legate allo stress ossidativo. Il metodo utilizzato per valutare l'attività della SOD nei campioni di saliva misura i radicali superossido generati dalla xantina ossidasi e dall'ipoxantina, utilizzando un sale di tetrazolio. L'assorbanza viene letta a 450 nm utilizzando un lettore di micropiastre (Synergy™ HTX, BioTek). I risultati sono espressi come U/ml.

3.6 Determinazione dell'Acido Urico

La concentrazione di acido urico (UA) è stata determinata mediante un metodo enzimatico-colorimetrico applicato a campioni di saliva non diluiti. Il principio si basa sull'ossidazione dell'acido urico da parte di uricasi, con formazione di allantoina e perossido di idrogeno; quest'ultimo in presenza di perossidasi, reagisce con 4-amminoisantipiridina e un accettore cromogeno, generando un composto colorato violetto la cui intensità è misurata spettrofotometricamente a 546 nm utilizzando un lettore di micropiastre (Synergy™ HTX, BioTek). L'intensità del colore è proporzionale alla quantità di acido urico presente nel campione. I risultati sono espressi in $\mu\text{mol/L}$.

3.7 Determinazione dei ROS con l'utilizzo della sonda HPF

La quantificazione dei ROS nella saliva è stata effettuata mediante metodo fluorimetrico, utilizzando la sonda fluorescente Idrossi-Fenil Fluoresceina (HPF), sensibile alla luce. Per la preparazione della soluzione di lavoro, la polvere di HPF è stata disciolta in DMSO, ottenendo una soluzione stock alla concentrazione di 10 mM. Da questa è stata preparata una soluzione intermedia diluita in DMSO a 1 mM, dalla quale, al momento dell'analisi, è stata ottenuta la soluzione di lavoro finale in PBS alla concentrazione di 10 μ M.

I campioni di saliva, precedentemente scongelati, sono stati centrifugati a 1000 x g per 10 minuti. Successivamente, 90 μ L di campione diluito 1:10 in PBS sono stati posti in piastra in doppio. È stata quindi eseguita una prima lettura di fluorescenza di fondo sui soli campioni, impostando le lunghezze d'onda di eccitazione ed emissione rispettivamente a 485/20 nm e 528/20 nm. Al buio, è stata preparata la soluzione di HPF alla concentrazione finale di 10 μ M in PBS, di cui 10 μ L sono stati aggiunti a ciascun pozzetto. La piastra è stata quindi incubata a 37°C al buio per 30 minuti, al termine dei quali è stata effettuata la lettura finale di fluorescenza, mantenendo le medesime lunghezze d'onda (485/20 nm ex; 528/20 nm em).

Le Unità di Fluorescenza (UF) relative alla produzione di ROS sono state calcolate come differenza tra la fluorescenza del campione in presenza di HPF e la fluorescenza di fondo iniziale del campione medesimo ($UF = FI_{\text{campione con HPF}} - FI_{\text{iniziale campione}}$).

3.8 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico GraphPadPrism (V8.0.2). La media $\pm$ la deviazione standard (SD) sono state utilizzate per descrivere le variabili continue, la mediana e IQR per le variabili discontinue. Per confrontare le proporzioni di risposte corrette, nel test del gusto, sono stati utilizzati i test del chi-quadrato o il test esatto di Fisher e l'analisi ANOVA non parametrica; invece, per le variabili continue sono stati utilizzati il test U di Mann-Whitney o il test Kruskal-Wallis. Le differenze con $p < 0.05$ sono state considerate statisticamente significative.

4. RISULTATI

4.1 RISULTATI POPOLAZIONE DI STUDIO

4.1.1 Percezione gustativa

Il gruppo di pazienti trapiantati di rene, in terapia sostitutiva da oltre sei mesi, ha ottenuto risultati migliori al test del gusto (Figura 3), con un risultato di 62.7%, corrispondente ad una media di risposte esatte pari a 13.8 ± 3.4 .

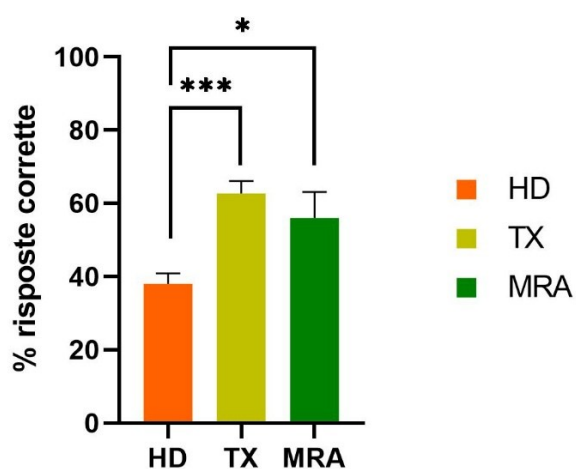


Figura 3: Percentuale di risposte corrette nel gruppo di pazienti dializzati (HD), Trapiantati di rene (TX) e Malattia Renale Avanzata (MRA). La differenza statisticamente significativa con $p < 0.05$ è stata indicata con un asterisco (*); con $p < 0.01$ è stata indicata con due asterischi (**); con $p < 0.001$ è stata indicata con tre asterischi (***).

All'estremo opposto, i pazienti in emodialisi hanno registrato valori più bassi, con una media di 8.3 ± 2.9 risposte corrette (38%), a conferma di una compromissione del gusto più marcata in questo gruppo. I pazienti MRA hanno totalizzato una media di 12.3 ± 4.6 risposte corrette (56%), collocandosi nella performance al di sopra dei dializzati e avvicinandosi a quella dei trapiantati. Quest'ultimo risultato,

apparentemente controintuitivo, è verosimilmente influenzato dalla ridotta numerosità del campione ma la performance si è comunque mantenuta al di sopra del 40%. L'analisi ANOVA ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo HD e il gruppo TX ($p < 0.0001$) e tra il gruppo HD e MRA ($p=0.01$).

Il confronto tra i tre gruppi mediante il test di Kruskal-Wallis per singolo gusto ha confermato la presenza di differenze statisticamente significative (Figura 4).

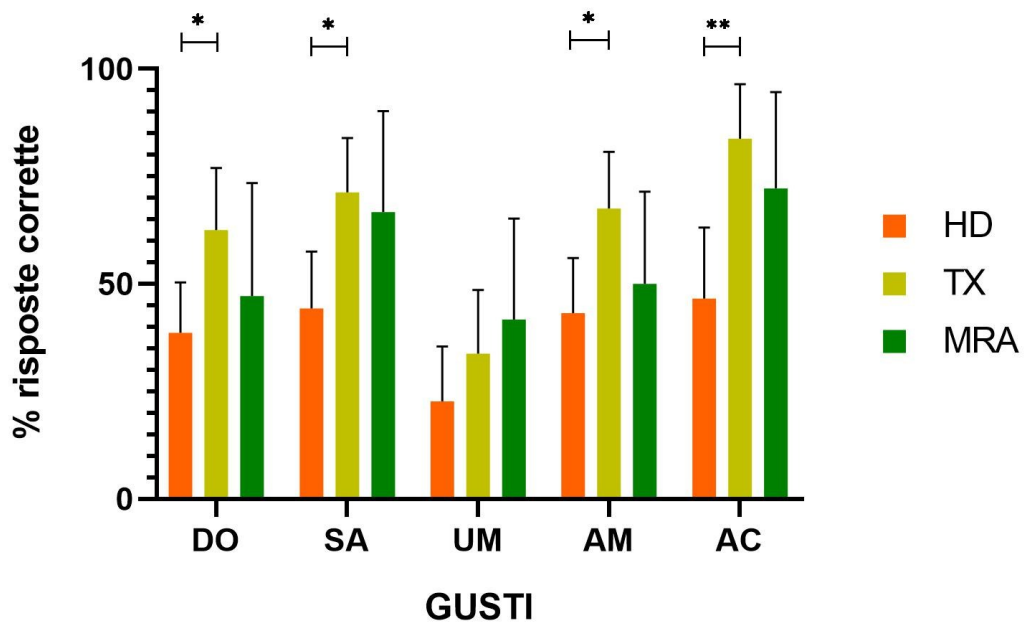


Figura 4: Percentuale risposte corrette per singolo gusto nel gruppo di pazienti dializzati (HD), Trapiantati di rene (TX) e Malattia Renale Avanzata (MRA). Indice gusti: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC). La differenza statisticamente significativa con $p < 0.05$ è stata indicata con un asterisco (*); con $p < 0.01$ è stata indicata con due asterischi (); con $p < 0.001$ è stata indicata con tre asterischi (***)**

L'analisi per singolo gusto, mediante il test di Kruskal-Wallis, ha evidenziato differenze statisticamente significative in quattro dei cinque gusti esaminati. Per il gusto dolce, il confronto tra HD e TX ha raggiunto una significatività statistica ($p=0.02$), mentre i confronti con il gruppo MRA non hanno mostrato differenze (p = non significativo). Per il gusto salato, una differenza statisticamente significativa è emersa solo-nel gruppo HD e TX ($p= 0.01$). Per il gusto amaro si conferma lo stesso pattern con HD e TX che differiscono significativamente ($p=0.03$). La differenza più marcata tra i gruppi si riscontra per il gusto acido, dove il confronto tra HD e TX raggiunge $p=0.002$. L'unico gusto per il quale non si osservano differenze significative tra nessuna coppia di gruppi è l'umami, che tuttavia rappresenta il gusto con le performance più basse in tutti e tre i confronti.

4.1.2 Confronto risposte relative al campione di Acqua

L'analisi delle risposte fornite dai tre gruppi alla soluzione di acqua deionizzata ha evidenziato alcune differenze (Figura 5).

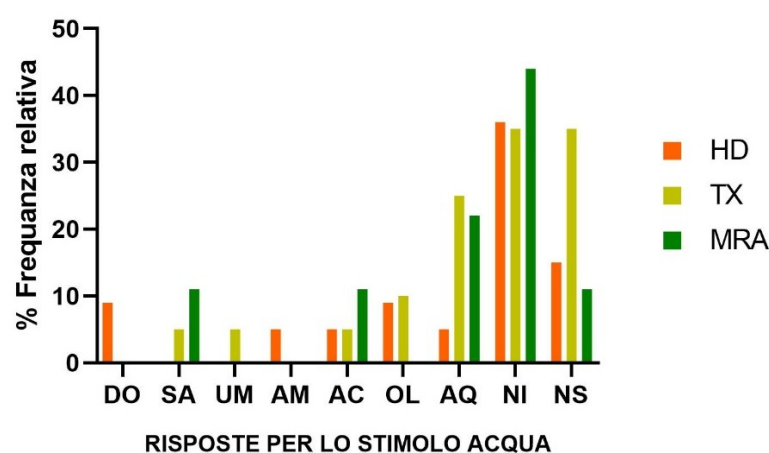


Figura 5: Il grafico riporta la frequenza relativa (%) di risposte errate con la strip di acqua. Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC), Oleogusto (OL), Acqua (AQ), Niente (NI), Non So (NS).

Il test del Chi-quadro ha confermato che la distribuzione delle risposte differisce significativamente tra i tre gruppi ($\chi^2 = 90.54$; $df = 16$; $p < 0.0001$), indicando che il gruppo di appartenenza influenza il modo in cui i pazienti rispondono allo stimolo dell'acqua. In tutti e tre i gruppi la risposta più frequentemente sbagliata è stata calcolata su numero di risposte ottenute per l'assaggio di acqua rapportato al totale di pazienti per ogni gruppo. La risposta più frequente è stata “niente” (NI), che rappresenta una risposta parzialmente corretta in quanto il paziente non percepisce alcun gusto, ma non identifica esplicitamente l'acqua come tale. La risposta “non so” (NS) costituisce la seconda categoria più rappresentata, con una frequenza particolarmente elevata nel gruppo MRA (circa il 22%).

La risposta corretta “acqua” (AQ) è stata fornita in quota rilevante in pazienti TX (circa il 25%) e MRA (22%), mentre nel gruppo HD la percentuale scende al 5% (1 su 22), ciò suggerisce una maggiore difficoltà nel riconoscere l'acqua come stimolo neutro. Risposte errate riferibili a gusti specifici come amaro (AM), salato (SA), dolce (DO), umami (UM) e oleogusto (OL) sono state riportate in misura minoritaria in tutti i gruppi, senza un pattern predominante.

4.1.3 Percentuale risposte errate

Al fine di valutare se il pattern generale delle risposte errate differisse in base alla condizione clinica dei pazienti, è stata confrontata la distribuzione globale degli errori tra le tre popolazioni in studio. Il Chi-quadro non è significativo ($\chi^2 = 3.67$; $df = 12$; $p = \text{non significativo}$) - la distribuzione degli errori tra i tre gruppi è simile.

Dall'analisi degli errori di riconoscimento dei diversi gusti (Figura 6) emergono pattern differenti tra i tre gruppi.

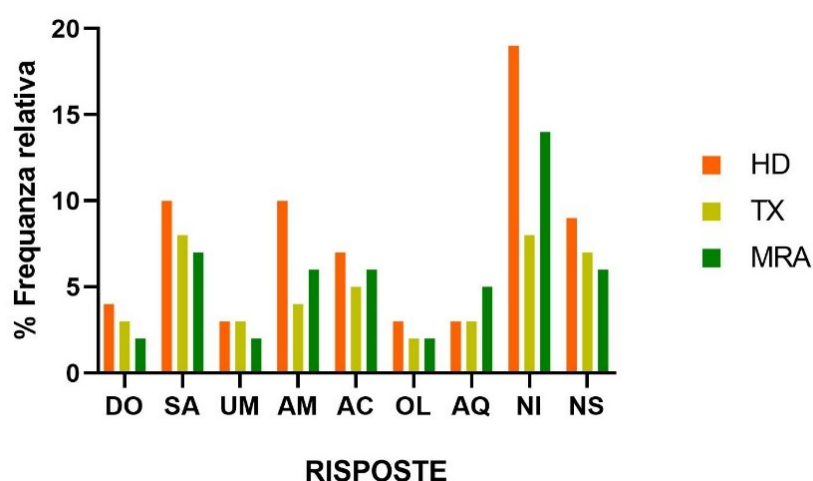


Figura 6: Il grafico riporta la frequenza relativa (%) di risposte errate al test del gusto. Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC), Oleogusto (OL), Acqua (AQ), Niente (NI), Non So (NS).

Per ciascuna qualità gustativa, la frequenza relativa (%) di errore è stata calcolata come il rapporto tra il numero di volte in cui un determinato sapore è stato indicato erroneamente e il numero totale di campioni non appartenenti a quella specifica categoria gustativa (ovvero 18 campioni sui 22 totali).

Per quanto riguarda le risposte non attribuibili a un vero e proprio errore di riconoscimento (NI e NS), calcolate sul totale delle 22 provette, si osserva che la risposta "niente" (NI) risulta la più rappresentata in tutti e tre i gruppi, con il valore più elevato nel gruppo HD (19%), seguito da MRA (14%) e TX (8%). La risposta NS mostra invece un andamento differente: nel gruppo HD (9%), TX (7%) e MRA (6%). Per la risposta DO, nel gruppo HD è presente un errore pari al 4%, nel gruppo TX pari al 3% e nel gruppo MRA pari al 2%. La risposta SA ha dato un errore pari al 10% nel gruppo HD, 8% nel gruppo TX e 7% nel gruppo MRA. L'errore relativo alla risposta UM è presente 12 volte nel gruppo HD (3%), 10 volte nel gruppo TX

(2.8%) e 3 volte nel gruppo MRA (2%). La risposta AM è risultata errata: in HD 39 volte (10%), in TX 13 volte (4%) e in MRA 10 volte (6%). L'errore per la risposta AC nel gruppo HD è presente 29 volte (7%), in TX 19 volte (5%) e in MRA 9 volte (6%).

4.1.4 Percezione gustativa e livelli sierici di Ca, K, P, Urea e Acido Urico salivare

Nell'intera popolazione la percentuale di risposte corrette mostra una correlazione negativa, statisticamente significativa, con i livelli sierici di potassio ($r=-0.62$; $p<0.0001$) e i livelli di fosforo ($r=-0.55$; $p=0.0001$), indicando che a valori più elevati di questi elettroliti corrisponde una minore accuratezza nel riconoscimento dei gusti (Figura 7).

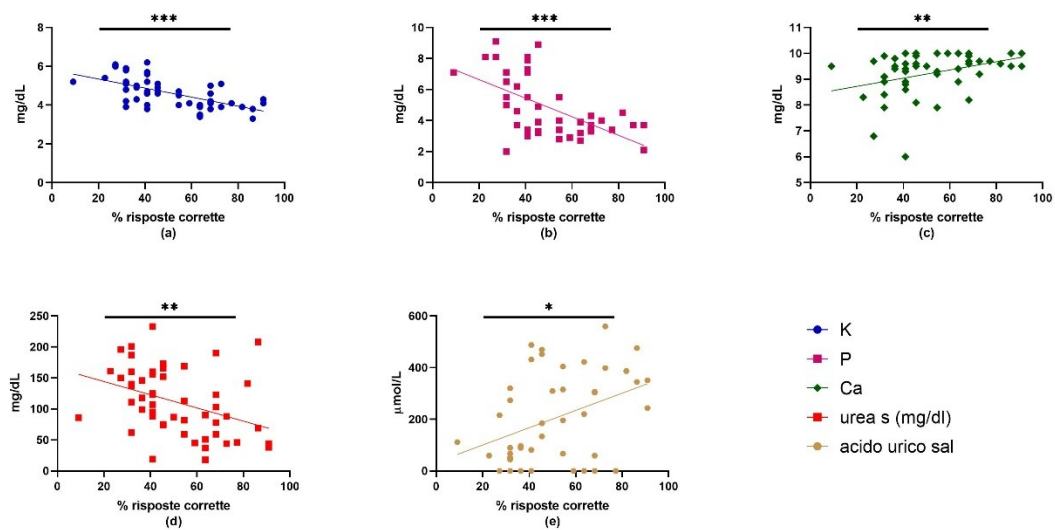


Figura 7: Correlazioni tra la percentuale di risposte corrette al test del gusto con i livelli sierici di Potassio (a); Fosforo (b); Calcio (c) Urea (d) e con i livelli salivari di Acido Urico (e). La differenza statisticamente significativa con $p<0.05$ è stata indicata con un asterisco (*); con $p<0.01$ è stata indicata con due asterischi (); con $p<0.001$ è stata indicata con tre asterischi (***).**

Il calcio sierico, invece, mostra una correlazione positiva statisticamente significativa ($r=0.43$; $p=0.001$), con un andamento opposto al K e P. Anche l'urea sierica correla negativamente con la percezione gustativa in modo statisticamente significativo ($p=0.001$). Diversamente, l'acido urico salivare mostra una correlazione positiva e statisticamente significativa con la percentuale di risposte esatte ($r=0.36$; $p=0.015$), in controtendenza rispetto agli altri parametri esaminati.

4.1.5 Analisi della composizione salivare

Al fine di valutare lo stato di stress ossidativo salivare nei tre gruppi in studio, sono stati dosati quattro biomarcatori: l'ORAC, la concentrazione di ROS, l'attività della SOD e la concentrazione di Acido Urico.

Per quanto riguarda le analisi della capacità antiossidante totale, i risultati sono pari a 1412 ± 807 $\mu\text{mol/mL}$ nel gruppo HD; 1590 ± 653 $\mu\text{mol/mL}$ nel gruppo TX; 1685 ± 546 $\mu\text{mol/mL}$ nel gruppo MRA (Figura 8a). Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative.

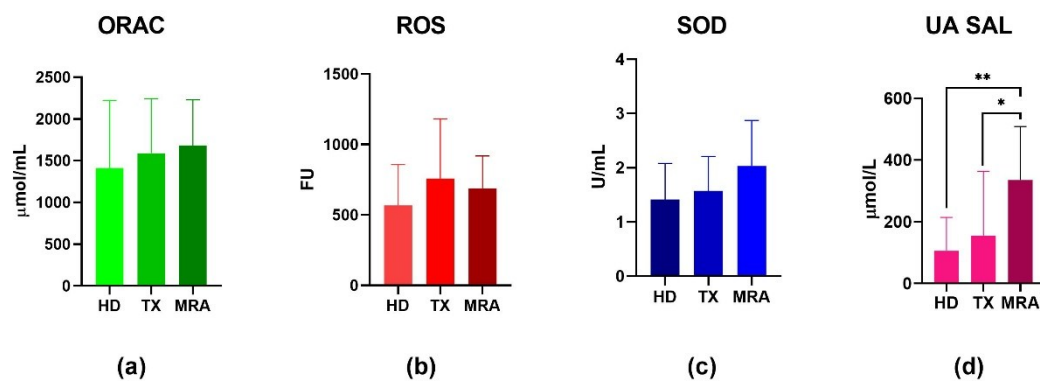


Figura 8: Attività antiossidante totale (ORAC) salivare (a); concentrazione ROS salivare (b); Attività enzimatica della SOD salivare (c); Contenuto di Acido Urico salivare (d) nella popolazione di studio.

La determinazione dei ROS, mediante la sonda HPF, ha prodotto i seguenti risultati: 568 ± 290 FU nel gruppo HD, 758 ± 424 FU nel gruppo TX; 689 ± 229 FU nel gruppo MRA (Figura 8b). Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative.

Per quanto riguarda, invece, la determinazione dell'attività enzimatica della SOD, i risultati sono pari a 1.41 ± 0.67 U/mL nel gruppo HD, 1.58 ± 0.63 U/mL nel gruppo TX; 2.03 ± 0.84 U/mL nel gruppo MRA (Figura 8c). Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative.

Invece, la determinazione dei livelli di Acido Urico salivare, mediante il metodo enzimatico-colorimetrico, i risultati sono pari a 119 ± 108 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo HD, 163 ± 211 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo TX; 335 ± 174 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo MRA (Figura 8d). Il gruppo MRA ha mostrato una differenza statisticamente significativa sia con il gruppo TX ($p=0.03$) che con il gruppo HD ($p=0.001$).

La correlazione tra ORAC e SOD (Figura 9) ha evidenziato un andamento positivo statisticamente significativo ($r = 0.70$; $p < 0.0001$). La regressione lineare conferma questo andamento crescente ($R^2 = 0.375$), indicando che circa il 37.5% della variabilità della SOD è spiegata dalla relazione con l'ORAC.

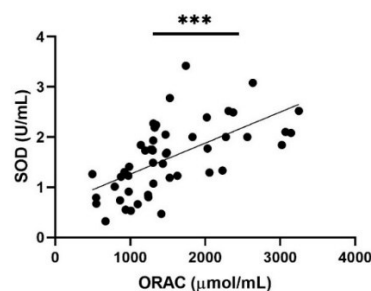


Figura 9: *Regressione lineare tra SOD (U/mL) e ORAC (μmol/mL) nella popolazione di studio*

Nelle tre coorti di pazienti la relazione tra ORAC e SOD risulta essere statisticamente significativa nel gruppo HD ($p < 0.0001$; $r = 0.75$) e nel gruppo TX ($p = 0.003$; $r = 0.61$) mentre invece nel gruppo MRA risulta non significativo.

Nel gruppo HD, la correlazione di Spearman tra ORAC e ROS (Figura 10) ha evidenziato un'associazione negativa statisticamente significativa ($p = 0.04$; $r = -0.45$). Mentre, la correlazione non è risultata significativa nei gruppi TX e MRA.

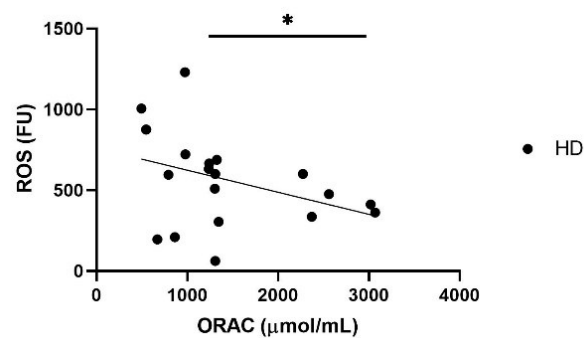


Figura 10 Regressione lineare tra ROS (FU) e ORAC (μmol/mL) nel gruppo HD

4.2 ANALISI NEL GRUPPO EMODIALIZZATI (HD)

4.2.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto

L'analisi del profilo gustativo come percentuale di risposte corrette (Figura 11), nel gruppo HD ha evidenziato una marcata variabilità tra i diversi stimoli gustativi. Il gusto OL ha registrato la percentuale più alta di riconoscimenti (50%), seguito dal SA e AC (45% ciascuno), AM (44%), DO (39%), UM (20%). Nel test effettuato in pochi hanno riconosciuto AQ (5%).

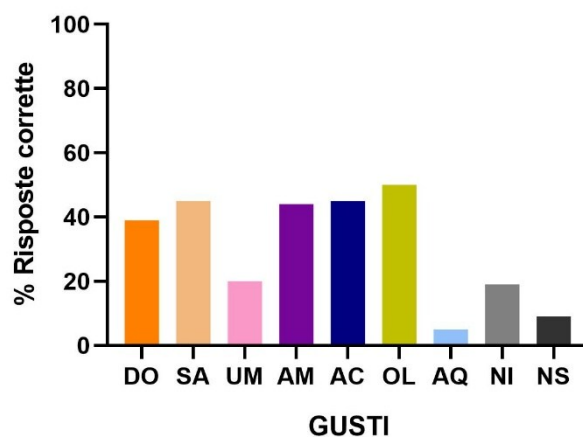


Figura 11: Percentuale risposte corrette al test del gusto nei pazienti emodializzati.
Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC), Oleogusto (OL), Acqua (AQ), Niente (NI), Non So (NS).

4.2.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo HD

Supponendo l'analisi per singola qualità gustativa, il pattern di correlazione con gli elettroliti sierici, l'urea e l'UA salivare risulta eterogeneo e specifico per tipologia di stimolo (Tabella 8).

Tabella 8: Stimoli gustativi confrontati con i livelli sierici di calcio (Ca), potassio (K), fosforo (P), Urea e salivari di Acido Urico (UA SAL) di pazienti emodializzati

Stimolo gustativo	Ca (mg/dl)	K (mg/dl)	P (mg/dl)	Urea (mg/dl)	UA sal (μmol/L)
Dolce	ns	ns	p= 0.60 r= -0.11	ns	ns
Salato	p=0.05 r=0.42	ns	p=0.06 r=-0.40	ns	ns
Umami	ns	p=0.01 r=-0.53	ns	ns	ns
Amaro	ns	ns	ns	ns	ns
Acido	p=0.04 r= -0.43	ns	ns	ns	ns

Per il gusto salato, si osservava una correlazione positiva statisticamente significativa con il calcio sierico, mentre con il fosforo sierico la tendenza è negativa e prossima alla soglia di significatività senza tuttavia raggiungerla. Il gusto umami mostra una correlazione negativa e statisticamente significativa con il potassio sierico ($r=-0.53$; $p= 0.01$). Il gusto acido è risultato statisticamente significativo con il calcio sierico con una correlazione negativa ($r=-0.43$; $p=0.04$).

4.2.3 Confronto tra sottogruppi LAT e NO LAT

Il confronto tra i sottogruppi di LAT e NO LAT (Figura 12) all'interno del gruppo HD rappresenta un'analisi esplorativa volta ad indagare se lo stato di idoneità al trapianto renale, con il profilo clinico che ne deriva, si associ a differenze statisticamente significative nella percezione gustativa.

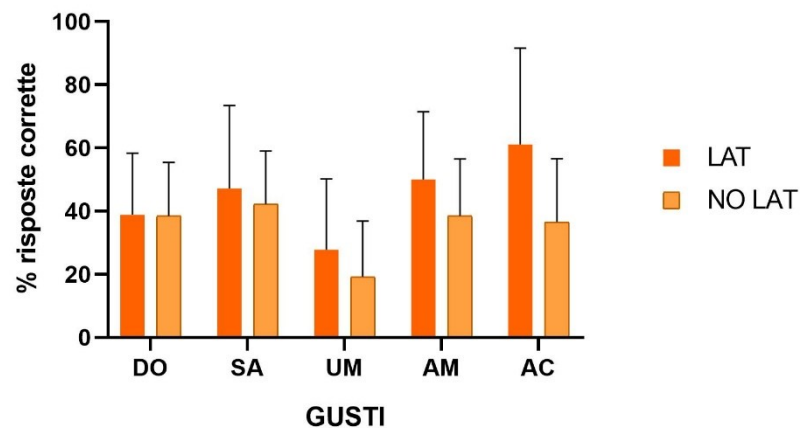


Figura 12: Percentuale risposte corrette al test del gusto nei sottogruppi di pazienti emodializzati (LAT e NO LAT). Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC).

I due sottogruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative in nessuno dei cinque gusti esaminati; tuttavia, si può osservare dal grafico una tendenza del gruppo LAT a rispondere in modo corretto in quasi tutti i gusti, in particolare umami e acido.

Per quanto riguarda le analisi della capacità antiossidante totale, i risultati sono pari a 1527 ± 936 $\mu\text{mol/mL}$ nel gruppo LAT e 1340 ± 711 $\mu\text{mol/mL}$ nel gruppo NO LAT. Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative (Figura 13a).

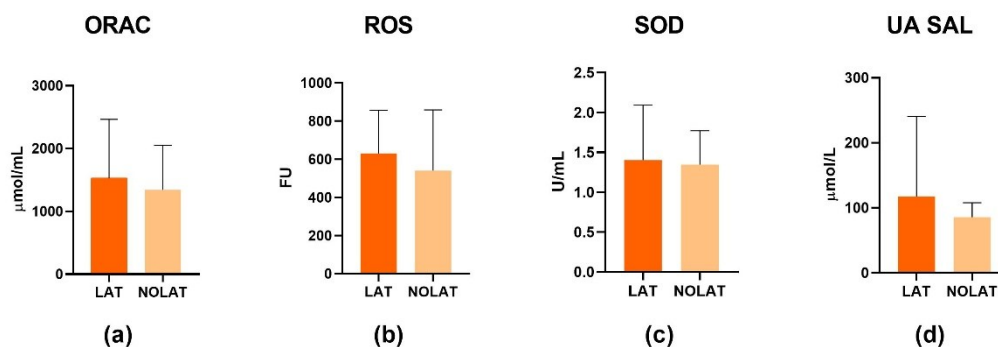


Figura 13: Attività antiossidante totale (ORAC) salivare (a); concentrazione ROS salivare (b); Attività enzimatica della SOD salivare (c); Contenuto di Acido Urico salivare (d) nel gruppo di pazienti HD.

La determinazione dei ROS, mediante la sonda HPF, ha prodotto i seguenti risultati: 631 ± 226.4 FU nel gruppo LAT, 540 ± 318.9 FU nel gruppo NO LAT. Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative (Figura 13b). Per quanto riguarda, invece, la determinazione dell'attività dell'enzima SOD, i risultati sono pari a 1.40 ± 0.69 U/mL nel gruppo LAT e 1.35 ± 0.70 U/mL nel gruppo NO LAT. Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative (Figura 13c). La determinazione dell'acido urico, mediante il metodo enzimatico-colorimetrico ha dato risultati pari a 141.3 ± 121.3 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo LAT, 117.7 ± 106.5 $\mu\text{mol/L}$ nel gruppo NO LAT. Non ci sono differenze significative tra i vari gruppi (Figura 13d).

4.3 ANALISI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO RENALE

4.3.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto

L'analisi del profilo gustativo come percentuale di risposte corrette (Figura 14), nel gruppo TX ha evidenziato una marcata variabilità tra le diverse categorie gustative. AC ha registrato la percentuale più alta di riconoscimenti (83%), seguito da OL (80%), SA (71%), AM (66%), DO (61%) e AQ (25%). NI e NS per 8 e 7%.

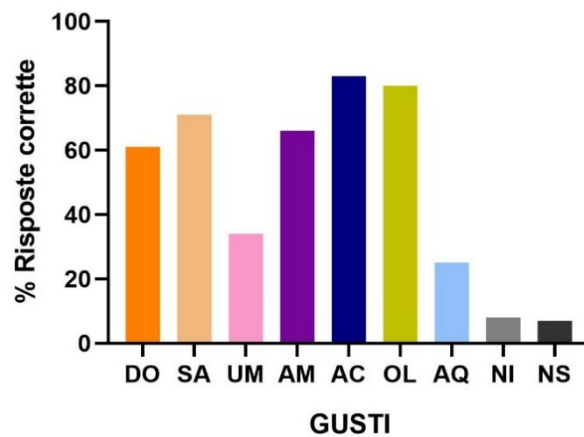


Figura 14: Percentuale risposte corrette al test per gusto nel gruppo di pazienti con trapianto renale. Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC), Oleogusto (OL), Acqua (AQ), Niente (NI), Non So (NS).

4.3.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo TX

Nel gruppo di pazienti trapiantati il gusto dolce mostrava una correlazione negativa, statisticamente significativa, con il potassio sierico ($r=-0.46$; $p=0.04$) (Tabella 9).

Tabella 9: Stimoli gustativi confrontati con i livelli sierici di calcio (Ca), potassio (K), fosforo (P), Urea e salivari di Acido Urico (UA sal) di pazienti trapianto renale

Stimolo gustativo	Ca (mg/dl)	K (mg/dl)	P (mg/dl)	Urea (mg/dl)	UA sal (μ mol/L)
<i>Dolce</i>	ns	p= 0.04 r= -0.46	ns	ns	ns
<i>Salato</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Umami</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Amaro</i>	ns	ns	ns	p= 0.03 r=-0.48	ns
<i>Acido</i>	ns	ns	ns	p=0.02 r=-0.50	ns

Per il gusto salato e umami nessun dato si avvicina alla soglia statistica. Per il gusto amaro, si osservava una correlazione negativa, statisticamente significativa, con l'urea sierica ($r=-0.48$; $p=0.03$). Per il gusto acido emerge una correlazione negativa e significativa con i livelli sierici di urea ($r=-0.50$; $p=0.02$).

4.3.3 Confronto sottogruppi dei pazienti TX

Il confronto nella coorte di presone con trapianto di rene è stata fatta in base al VGF, considerando due gruppi con valori >45 e ≤ 45 ml/min/1.73 m² (Figura 15).

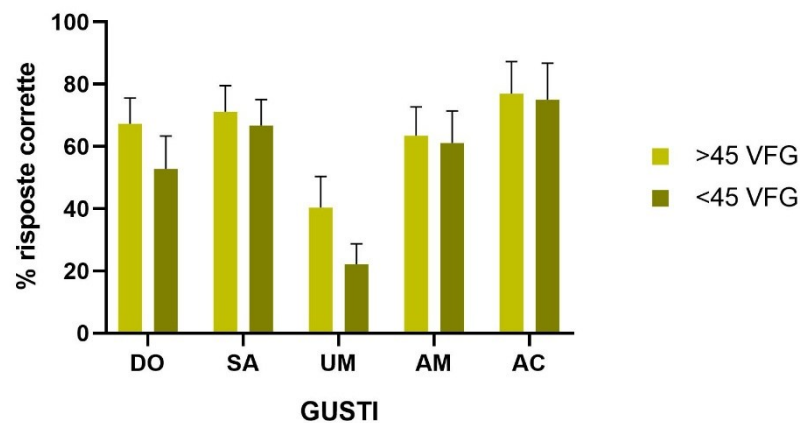


Figura 15: Percentuale risposte corrette al test per gusto nei sottogruppi di pazienti con trapianto di rene (VFG>45 e VFG<45). Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC).

Le correlazioni tra i vari gusti non sono risultate significative tra i sottogruppi. Questo confronto pur non raggiungendo una soglia di significatività, potrebbe riflettere delle differenze in funzione dell'VFG.

Per quanto riguarda le analisi della capacità antiossidante totale, i risultati sono pari a $1345 \pm 394.4 \mu\text{mol/L}$ nel gruppo con VFG < 45 e $1806 \pm 786.8 \mu\text{mol/L}$ nel gruppo con VFG > 45 (Figura 16a). Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative. L'analisi della determinazione dei ROS, mediante la sonda HPF, ha prodotto i seguenti risultati: $652 \pm 235.5 \text{ FU}$ nel gruppo con VFG <45 e $850 \pm 543.5 \text{ FU}$ nel gruppo con VFG >45. Le differenze tra i vari gruppi non sono risultate statisticamente significative (Figura 16b).

Per quanto riguarda, invece, la determinazione dell'attività dell'enzima SOD, i risultati sono pari a $1.69 \pm 0.5 \text{ U/mL}$ nel gruppo con VFG <45 e $1.59 \pm 0.6 \text{ U/mL}$ nel gruppo con >45, con differenze non statisticamente significative (Figura 16c). L'analisi della determinazione dell'Acido Urico, mediante il metodo enzimatico-

colorimetrico ha prodotto risultati pari a $196 \pm 165 \mu\text{mol/L}$ nel gruppo con VFG <45 e $224 \pm 174 \mu\text{mol/L}$ nel gruppo con VFG >45 differenze significative (Figura 16d).

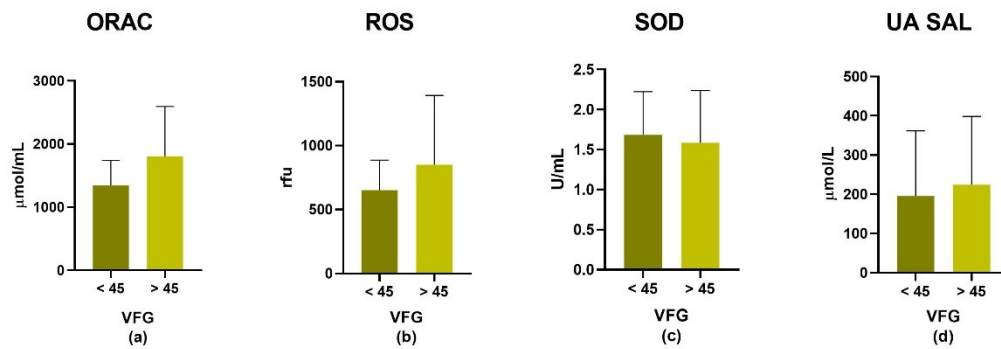


Figura 16: Attività antiossidante totale (ORAC) salivare (a); concentrazione ROS salivare (b); Attività enzimatica della SOD salivare (c); Contenuto di Acido Urico salivare (d) nel gruppo di pazienti TX.

4.4 ANALISI PAZIENTI MRA

4.4.1 Percentuale risposte corrette al test del gusto

L'analisi del profilo gustativo come percentuale di risposte corrette (Figura 17), nel gruppo HD ha evidenziato una marcata variabilità tra le diverse categorie gustative. Il DO ha registrato la percentuale più alta di riconoscimenti (60%), seguito dal OL (45%) AC (33%), SA (30%) e AM (20%), UM (19%), AQ (10%), NI (6%) e NS (3%).

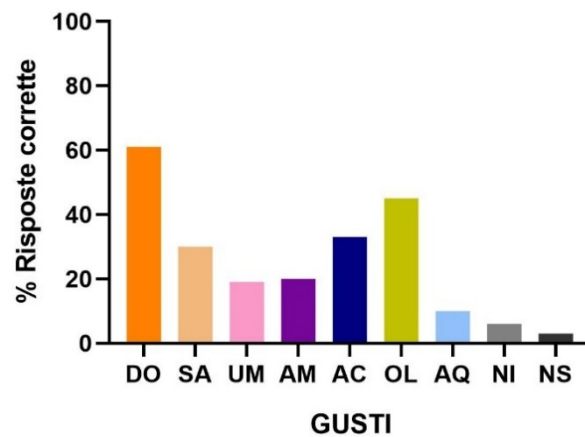


Figura 17: Percentuale risposte corrette al test per gusto nel gruppo di pazienti con *Malattia Renale Avanzata*. Indice risposte: Dolce (DO), Salato (SA), Umami (UM), Amaro (AM), Acido (AC), Oleogusto (OL), Acqua (AQ), Niente (NI), Non So (NS).

4.4.2 Correlazione tra i livelli sierici di K, P, Ca, Urea ematici; Acido Urico Salivare e capacità gustativa per singoli stimoli nel gruppo MRA

Nel gruppo di pazienti con Malattia Renale Cronica allo stadio Avanzato (MRA) nessuno degli stimoli gustativi ha correlato in modo significativo ai livelli sierici di K, P, Ca, Urea e Acido Urico salivare (Tabella 10).

Tabella 10: Stimoli gustativi confrontati con i livelli sierici di calcio (Ca), potassio (K), fosforo (P), Urea e salivari di Acido Urico (UA sal) di pazienti trapianto renale

Stimolo gustativo	Ca (mg/dl)	K (mg/dl)	P (mg/dl)	Urea (mg/dl)	UA sal (μmol/L)
<i>Dolce</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Salato</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Umami</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Amaro</i>	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Acido</i>	ns	ns	ns	ns	ns

5. DISCUSSIONE

I risultati ottenuti nel presente studio evidenziano un gradiente di compromissione della funzione gustativa strettamente correlato allo stadio di malattia renale cronica e al tipo di trattamento sostitutivo a cui i pazienti sono sottoposti. Il gruppo HD ha mostrato la percentuale di risposte corrette più bassa (38%; 8.3 ± 2.9), seguito dal MRA (56%; 12.3 ± 4.6) e, infine, dal TX, che ha ottenuto la performance migliore (62.7%; 13.8 ± 3.4). Questo andamento, sebbene con metodiche di misura non sempre pienamente sovrapponibili, trova conferma in diversi studi indipendenti condotti su popolazioni con malattia renale cronica. Per quanto riguarda il gruppo in emodialisi, il dato ottenuto è coerente con la letteratura che documenta una compromissione gustativa marcata e pervasiva in questa popolazione. Márquez-Herrera et al (2020a) (Márquez-Herrera et al., 2020a), validando un test di percezione gustativa su pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale, hanno riportato un'alterazione significativa della percezione di quasi tutti i gusti primari, con la sola eccezione dell'amaro, confermando come la funzione gustativa in questi pazienti risulti globalmente compromessa. In modo analogo, Lynch et al (Lynch et al., 2013), in un'analisi condotta nell'ambito dello studio HEMO su una coorte di 1745 pazienti in emodialisi, riportano una prevalenza di alterazione gustativa auto-riferita variabile dal 31% all'81% a seconda degli studi considerati, con un valore del 34.6% rilevato al basale nella loro stessa coorte. Sebbene tali lavori si basino su strumenti di valutazione in parte diversi da quello utilizzato nel presente studio (percezione soggettiva riferita dal paziente piuttosto che test oggettivo mediante filter paper strip), la direzione del dato risulta coerente: la popolazione in

emodialisi presenta sistematicamente il grado di compromissione gustativa più severo tra le diverse fasi della malattia renale cronica.

Il risultato ottenuto nel gruppo sottoposto a trapianto renale, che ha mostrato la performance migliore tra le tre coorti, è in linea con l'evidenza più recente relativa al recupero della funzione gustativa dopo il trapianto. Nello studio WCN24-2169 (Luna-Navarro et al., 2024), condotto su una coorte prospettica di pazienti in trapianto renale confrontati con pazienti in dialisi, l'intensità percepita dei gusti dolce e amaro aumentava esclusivamente nel sottogruppo con trapianto renale, così come il miglioramento del mancato riconoscimento del gusto (misdetection), osservato solo in questo gruppo e non nei pazienti mantenuti in dialisi. In modo coerente, lo studio WCN24-2646 (Torres-Jiménez et al., 2024), condotto su 47 pazienti valutati prima e dopo il trapianto, riporta un cambiamento significativo della percezione gustativa nel periodo post-trapianto, associato anche a un miglioramento dello stato nutrizionale. Il dato ottenuto nel presente studio, espresso come percentuale oggettiva di risposte corrette, conferma quindi la medesima direzione riportata da questi lavori, rafforzando l'ipotesi che il trapianto renale rappresenti, tra le opzioni terapeutiche disponibili per la malattia renale cronica avanzata, quella associata al recupero più marcato della funzione gustativa.

Il valore intermedio ottenuto dal gruppo in terapia conservativa avanzata, pur risultando numericamente vicino a quello del gruppo trapiantato nonostante la ridotta numerosità campionaria (n=9), appare coerente con l'ipotesi che i pazienti non ancora sottoposti a trattamento dialitico, e quindi non esposti al carico uremico cronico tipico dell'emodialisi, mantengano una funzione gustativa relativamente meno compromessa. Tale ipotesi trova supporto indiretto nello studio di McMahon et al

(McMahon et al., 2014c) che, nel valutare pazienti con malattia renale cronica non ancora in trattamento dialitico (stadi 3-5, VFG 10-59 ml/min/1.73m²), riportano alterazioni gustative presenti ma quantitativamente meno marcate rispetto a quanto tipicamente descritto nella popolazione emodializzata. Analogamente, lo studio pilota pubblicato da Chen et al nel 2020 (Chen et al., 2020), condotto su pazienti con malattia renale cronica in fase pre-dialitica, evidenzia una funzione gustativa oggettiva ancora relativamente preservata, risultata modulata dai livelli sierici di fosfato — un dato coerente con quanto osservato anche nella presente tesi, in cui il fosforo sierico ha mostrato una correlazione negativa con l'accuratezza gustativa complessiva.

I risultati relativi alla correlazione tra percezione gustativa e parametri sierici/salivari, così come quelli relativi alla composizione salivare nei tre gruppi in studio, offrono ulteriori elementi a sostegno dell'ipotesi di un coinvolgimento combinato di fattori elettrolitici, metabolici e ossidativi nella genesi della disgeusia associata alla malattia renale cronica.

Per quanto riguarda la correlazione negativa tra percentuale di risposte corrette e livelli sierici di potassio ($r=-0.62$; $p<0.0001$) e fosforo ($r=-0.55$; $p=0.0001$), il dato è coerente con quanto riportato da McMahon et al. (McMahon et al., 2014c), che in una coorte di pazienti in emodialisi hanno documentato correlazioni significative tra concentrazioni sieriche di elettroliti, tra cui il potassio, e l'intensità percepita di diversi stimoli gustativi, incluso il glutammato monosodico ($p=0.019$) e i composti fosforici. Il risultato ottenuto nel presente studio, che estende tale associazione all'intera popolazione dello studio e non al solo sottogruppo emodializzato, rafforza l'ipotesi che l'accumulo di questi elettroliti, tipico della progressione della malattia renale cronica,

rappresenti un fattore trasversale di compromissione della funzione gustativa, indipendentemente dal trattamento sostitutivo specifico a cui il paziente è sottoposto.

La correlazione positiva osservata tra calcio sierico e accuratezza gustativa ($r=0.43$; $p=0.001$), con andamento opposto rispetto a potassio e fosforo, trova un possibile razionale fisiopatologico nel ruolo che questo ione riveste nella trasduzione del segnale gustativo. Vandenbeuch et al. (Vandenbeuch *et al.*, 2010) hanno infatti dimostrato come le cellule gustative di tipo III impieghino un meccanismo di esocitosi calcio-dipendente per il rilascio dei neurotrasmettitori verso le fibre nervose afferenti; livelli sierici di calcio all'interno del range di normalità potrebbero pertanto favorire un'adeguata trasmissione del segnale gustativo, mentre condizioni di ipocalcemia, frequenti nella malattia renale cronica avanzata, potrebbero comprometterla ulteriormente.

La correlazione negativa tra urea sierica e percezione gustativa ($p=0.001$), già ampiamente documentata in letteratura, conferma il ruolo delle tossine uremiche nella genesi della disgeusia. Il meccanismo proposto, secondo cui l'urea presente nel cavo orale viene degradata in ammoniaca ad opera dell'ureasi batterica, alterando la percezione gustativa e contribuendo alla comparsa del caratteristico sapore metallico riferito dai pazienti uremici, è descritto sia da Asha et al. (Asha et al., 2012) sia dalla scoping review di Sguanci et al. (Sguanci et al., 2024), che riportano inoltre come la concentrazione di urea salivare risulti specificamente associata al gusto amaro.

Un dato di particolare interesse riguarda la correlazione positiva tra acido urico salivare e accuratezza gustativa ($r=0.36$; $p=0.015$), in controtendenza rispetto agli altri parametri esaminati. Tale risultato è coerente con la funzione antiossidante, piuttosto che tossica, che l'acido urico riveste a livello del cavo orale: come descritto da Peluso

e Raguzzini (Peluso & Raguzzini, 2016), l'acido urico rappresenta infatti il principale componente della capacità antiossidante totale della saliva, contribuendo per circa il 70-85% a tale capacità. Livelli più elevati di acido urico salivare potrebbero quindi riflettere una maggiore protezione della mucosa orale e delle cellule gustative nei confronti dello stress ossidativo, spiegando l'associazione positiva, anziché negativa, con l'accuratezza del riconoscimento dei gusti.

Per quanto concerne l'analisi della composizione salivare, l'assenza di differenze statisticamente significative tra i gruppi per ORAC, ROS e SOD, a fronte di una differenza significativa per l'acido urico salivare (più elevato nel gruppo MRA rispetto sia al gruppo TX, $p=0.03$, sia al gruppo HD, $p=0.001$), merita alcune considerazioni. Un pattern analogo è stato descritto da uno studio condotto su bambini con CKD (Maciejczyk et al., 2018), nel quale le concentrazioni di acido urico e l'attività della SOD salivare risultavano significativamente più elevate rispetto ai controlli, in una fase di malattia non ancora dialitica; ciò suggerisce che nelle fasi più precoci della malattia renale cronica possa instaurarsi un meccanismo di compenso antiossidante che tende successivamente ad esaurirsi con la progressione verso la dialisi, verosimilmente correlato ai livelli più elevati di acido urico, e ha inoltre riportato che i valori di ORAC risultavano correlati con l'acido urico stesso ($r=0.54$; $p<0.01$) — un'associazione coerente, quantomeno nella direzione, con quanto osservato nel presente studio tra i due parametri salivari. È opportuno segnalare, tuttavia, che nello stesso lavoro l'attività della SOD risultava significativamente più elevata nei pazienti in emodialisi rispetto al periodo post-trapianto, un dato che si pone in parziale controtendenza rispetto a quanto osservato nella presente popolazione, dove il gruppo HD ha mostrato i valori di SOD più bassi tra le tre coorti; tale discordanza può essere

ricondata a differenze tra i compartimenti biologici analizzati (plasma vs. saliva) e alla diversa composizione delle popolazioni studiate. La forte correlazione positiva osservata tra ORAC e SOD nell'intera popolazione ($r=0.70$; $p<0.0001$; $R^2=0.375$), confermata anche nei singoli sottogruppi HD ($r=0.75$; $p<0.0001$) e TX ($r=0.61$; $p=0.003$), risulta coerente con il principio fisiologico generale secondo cui i sistemi antiossidanti enzimatici e non enzimatici tendono a co-variare in risposta a un medesimo stimolo ossidativo, come descritto nella review di Gyurászová et al. (Gyurászová et al., 2020) sui biomarcatori di stress ossidativo nella malattia renale. L'assenza di significatività di tale correlazione nel gruppo MRA potrebbe essere spiegata, almeno in parte, dalla ridotta numerosità campionaria di questo sottogruppo ($n=9$), che ne limita la potenza statistica.

Infine, la correlazione negativa tra ORAC e ROS osservata specificamente nel gruppo HD ($r=-0.45$; $p=0.04$), e non riscontrata negli altri due gruppi, suggerisce che nella popolazione emodializzata il sistema antiossidante non enzimatico rappresentato dall'ORAC possa svolgere un ruolo più diretto nel contenimento delle specie reattive dell'ossigeno rispetto a quanto avviene nei pazienti trapiantati o in terapia conservativa, verosimilmente per effetto del maggior carico ossidativo cronico a cui questa popolazione è sottoposta, come ampiamente documentato in letteratura per la condizione uremica in trattamento sostitutivo dialitico.

Il pattern gustativo osservato nel gruppo HD, con una migliore performance per il grasso (oleogusto), salato e acido rispetto a umami e soprattutto acqua è in parte coerente con quanto riportato da Horio et al. (Horio et al., 2007), i quali hanno documentato in pazienti emodializzati soglie di riconoscimento più elevate rispetto a soggetti sani per tutti e cinque i gusti fondamentali, incluso l'umami, confermando una

compromissione gustativa diffusa, ma non uniforme, tra le diverse qualità. Analogamente, Márquez-Herrera et al. (Márquez-Herrera et al., 2020b), pur riportando un quadro di alterazione estesa a quasi tutti i gusti nei pazienti in dialisi, individuano nell'amaro il gusto relativamente meno compromesso rispetto ai controlli sani, un dato che si discosta parzialmente da quanto osservato nella presente popolazione, in cui l'amaro si colloca in posizione intermedia (44%) e non tra i migliori.

La correlazione negativa tra gusto umami e potassio sierico ($r=-0.53$; $p=0.01$) risulta coerente con la letteratura: McMahon et al. (McMahon et al., 2014c), in una popolazione di pazienti in emodialisi, hanno riportato un'associazione significativa tra livelli sierici di potassio e intensità percepita del glutammato monosodico ($p=0.019$), suggerendo un possibile ruolo specifico dell'iperkaliemia nell'alterazione della sensibilità a questo gusto, verosimilmente mediato da un'interferenza elettrolitica a livello dei canali ionici coinvolti nella trasduzione del segnale umami.

Le correlazioni riscontrate per il gusto salato (positiva con il calcio sierico) e per il gusto acido (negativa con il calcio sierico) non trovano, allo stato attuale della ricerca, una controparte diretta e specifica in letteratura per la popolazione emodializzata: si tratta verosimilmente di un dato originale di questo studio, anche alla luce del ruolo generale - ma non gusto-specifico - attribuito al calcio nella trasduzione gustativa tramite esocitosi calcio-dipendente nelle cellule di tipo III.

Per quanto riguarda il confronto tra i sottogruppi LAT e NO LAT: l'assenza di differenze statisticamente significative osservata nel presente studio, sia per la percezione gustativa sia per i biomarcatori salivari (ORAC, ROS, SOD, AU), rappresenta pertanto un dato originale, non direttamente confrontabile con studi precedenti.

Nei pazienti trapiantati e in quelli con MRA si osserva una compromissione della funzione gustativa; tuttavia, nel primo caso essa sembra riflettere la persistenza di alterazioni residue post-trapianto, mentre nel secondo appare più direttamente connessa alla malattia renale avanzata in atto. In entrambi i gruppi, l'assenza di una relazione lineare con i parametri biochimici suggerisce una fisiopatologia multifattoriale, in accordo con la letteratura disponibile (Moreno et al., 2005; McMahon et al., 2014c; Brennan et al., 2020; Yusuf et al., 2022).

Nei pazienti con MRA l'analisi del profilo gustativo ha mostrato una marcata variabilità tra le diverse qualità sensoriali, con una migliore capacità di riconoscimento per il gusto dolce e una minore per umami, acqua. Questo quadro è coerente con quanto riportato in letteratura, che descrive la disfunzione gustativa come una complicanza frequente nei pazienti con malattia renale cronica, soprattutto negli stadi avanzati, con possibile impatto su appetito, stato nutrizionale e qualità di vita (Brennan et al., 2020; McMahon et al., 2014c; Yusuf et al., 2022). Nel presente studio, tuttavia, nessuno degli stimoli gustativi ha mostrato correlazioni significative con i parametri biochimici analizzati, ossia potassio, fosforo, calcio, urea ematica e acido urico salivare. L'assenza di associazioni significative suggerisce che, nella MRA, la compromissione del gusto possa dipendere da meccanismi multifattoriali non completamente riflessi dai soli indici ematochimici. In letteratura, infatti, la disfunzione gustativa nella CKD è stata attribuita non solo alle alterazioni metaboliche, ma anche a infiammazione cronica, modificazioni del microambiente orale, alterazioni del flusso salivare e durata della malattia (Brennan et al., 2020; Yusuf et al., 2022).

Nel complesso, i risultati indicano che nei pazienti con MRA la funzione gustativa risulta già compromessa, ma senza una chiara relazione lineare con i parametri

biochimici considerati. Questo dato rafforza l'ipotesi che la disfunzione del gusto in questa popolazione sia il risultato di un insieme complesso di fattori clinici e biologici, che meritano ulteriori approfondimenti (Brennan et al., 2020).

Nei pazienti trapiantati la funzione gustativa non appare completamente normalizzata, suggerendo la persistenza di alterazioni sensoriali anche dopo il recupero della funzione renale. Tale osservazione è compatibile con quanto riportato in letteratura, che descrive nel trapiantato una persistenza di squilibri ossidativi e metabolici rispetto ai soggetti sani (Moreno et al., 2005). Nel presente studio, nella popolazione TX il gusto dolce ha mostrato una correlazione negativa con il potassio sierico, mentre i gusti amaro e acido hanno mostrato una correlazione negativa con l'urea ematica. Questi risultati suggeriscono che lo stato metabolico possa continuare a influenzare la percezione gustativa anche dopo il trapianto, in accordo con la letteratura sulla CKD, che descrive la disfunzione gustativa come un fenomeno multifattoriale (Brennan et al., 2020; McMahon et al., 2014c; Moreno et al., 2005; Yusuf et al., 2022). Al contrario, non sono emerse correlazioni significative tra calcio, fosforo e acido urico salivare con i singoli stimoli gustativi. Anche questo è coerente con l'eterogeneità riportata negli studi disponibili, nei quali le associazioni tra parametri biochimici e gusto non risultano costanti e dipendono dalla popolazione studiata, dalla severità della malattia e dal metodo di valutazione utilizzato (Brennan et al., 2020). Per quanto riguarda i marker di stress ossidativo salivare, il fatto che ORAC, ROS e SOD non differiscano in modo significativo tra i sottogruppi di TX è compatibile con la persistenza di alterazioni redox anche nel trapiantato, mentre la differenza osservata per l'acido urico salivare suggerisce un possibile ruolo di questo

parametro come indicatore del bilancio ossidativo locale o dello stato metabolico residuo (Moreno et al., 2005).

Nel complesso, i dati suggeriscono che nei pazienti trapiantati la disfunzione gustativa sia legata soprattutto a fattori metabolici residui più che al solo filtrato glomerulare, mentre nella MRA la compromissione del gusto sembra riflettere più direttamente la malattia renale in atto. In entrambi i gruppi, l'assenza di una relazione lineare con i parametri biochimici supporta una fisiopatologia multifattoriale, già descritta in letteratura (Takahashi *et al.*, 2008).

Lo studio presenta alcuni limiti: la ridotta numerosità, l'assenza di un gruppo di controllo sano, e il disegno trasversale, che non consente di valutare l'evoluzione nel tempo della funzione gustativa né di stabilire relazioni di causalità. Studi longitudinali su coorti più ampie sarebbero utili per confermare questi risultati.

6. CONCLUSIONI

La disgeusia rappresenta una manifestazione clinica frequente nella malattia renale cronica, con un impatto significativo su appetito, stato nutrizionale e qualità di vita dei pazienti (Sguanci et al., 2024). Alla base di questa alterazione concorrono più fattori: l'accumulo di tossine uremiche come l'urea, degradata in ammoniaca dall'ureasi batterica del cavo orale, gli squilibri elettrolitici a carico di potassio, fosforo e calcio, che interferiscono con la trasduzione del segnale gustativo, e l'alterazione dell'equilibrio ossido-riduttivo sistemico e locale.

Il presente studio ha confermato, nelle tre popolazioni esaminate, un gradiente di compromissione gustativa coerente con la gravità di malattia e il trattamento sostitutivo in atto. Nei pazienti in emodialisi la compromissione è risultata più marcata, con i gusti umami (20%) e la corretta identificazione dell'acqua (5%) percepiti peggio in assoluto. Il trapianto renale, al contrario, si è associato a un recupero netto della sensibilità gustativa complessiva, in linea con l'evidenza recente secondo cui la sostituzione della funzione renale migliora significativamente la percezione di più qualità gustative rispetto alla dialisi; tale recupero, tuttavia, non è apparso completo, poiché alcune correlazioni con i parametri metabolici (potassio, urea) sono state osservate anche dopo il trapianto. La terapia conservativa avanzata ha mostrato una compromissione di entità intermedia. Sono emersi inoltre alcuni pattern originali, come la correlazione positiva tra acido urico salivare e accuratezza gustativa, interpretabile alla luce della sua funzione antiossidante nel cavo orale.

Dal punto di vista clinico, una valutazione sistematica della funzione gustativa nei pazienti con CKD potrebbe favorire l'identificazione precoce dei soggetti a maggior

rischio di ridotta aderenza dietetica e malnutrizione, orientando interventi nutrizionali più mirati in base allo stadio di malattia.

7. BIBLIOGRAFIA

- Anuradha, B. R., Katta, S., Kode, V. S., Praveena, C., Sathe, N., Sandeep, N., & Penumarty, S. (2015). Oral and salivary changes in patients with chronic kidney disease: A clinical and biochemical study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(3), 297–301. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.154178>
- Asha, V., Latha, S., Pai, A., Srinivas, K., & Ganapathy, K. (2012). Oral Manifestations in Diabetic and Nondiabetic Chronic Renal Failure Patients on Hemodialysis. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 24, 274–279. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10011-1312>
- Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche. (2025). https://portale.ospedaliriuniti.marche.it/archivio14_approfondimenti_0_108.html
- Beidler, L. M., & Smallman, R. L. (1965). RENEWAL OF CELLS WITHIN TASTE BUDS. *Journal of Cell Biology*, 27(2), 263–272. <https://doi.org/10.1083/jcb.27.2.263>
- Bertino, M., Beauchamp, G. K., & Engelman, K. (1986). Increasing dietary salt alters salt taste preference. *Physiology & Behavior*, 38(2), 203–213. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90155-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90155-1)
- Brennan, F., Stevenson, J., & Brown, M. (2020). The Pathophysiology and Management of Taste Changes in Chronic Kidney Disease: A Review. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 30(5), 368–379. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.11.004>
- Cecati, M., Vignini, A., Borroni, F., Pugnali, S., Alia, S., Sabbatinelli, J., Nicolai, G., Taus, M., Santarelli, A., Fabri, M., Mazzanti, L., & Emanuelli, M. (2022). TAS1R3 and TAS2R38 Polymorphisms Affect Sweet Taste Perception: An Observational Study on Healthy and Obese Subjects. *Nutrients*, 14(9), 1711. <https://doi.org/10.3390/nu14091711>

- Chen, S.-I., Chiang, C.-L., Chao, C.-T., Chiang, C.-K., & Huang, J.-W. (2020). Gustatory Function and the Uremic Toxin, Phosphate, Are Modulators of the Risk of Vascular Calcification among Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Study. *Toxins*, *12*(6), 420. <https://doi.org/10.3390/toxins12060420>
- Claro, L. M., Moreno-Amaral, A. N., Gadotti, A. C., Dolenga, C. J., Nakao, L. S., Azevedo, M. L. V., De Noronha, L., Olandoski, M., De Moraes, T. P., Stinghen, A. E. M., & Pécoits-Filho, R. (2018). The Impact of Uremic Toxicity Induced Inflammatory Response on the Cardiovascular Burden in Chronic Kidney Disease. *Toxins*, *10*(10), 384. <https://doi.org/10.3390/toxins10100384>
- Correa, M., Laing, D. G., Hutchinson, I., Jinks, A. L., Armstrong, J. E., & Kainer, G. (2015). Reduced taste function and taste papillae density in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, *30*(11), 2003–2010. <https://doi.org/10.1007/s00467-015-3131-5>
- Cozzolino, M., Magagnoli, L., & Ciceri, P. (2025). From Physicochemical Classification to Multidimensional Insights: A Comprehensive Review of Uremic Toxin Research. *Toxins*, *17*(6), 295. <https://doi.org/10.3390/toxins17060295>
- de la Rosa-García, E., Mondragón-Padilla, A., Irigoyen-Camacho, M. E., & Bustamante-Ramírez, M. A. (2005). Oral lesions in a group of kidney transplant patients. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, *10*(3), 196–204.
- D'souza, L. L., Lawande, S. A., Samuel, J., & Wiseman Pinto, M. J. (2023). Effect of salivary urea, pH and ureolytic microflora on dental calculus formation and its correlation with periodontal status. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, *13*(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.10.004>
- Farbman, A. I. (1965). Fine structure of the taste bud. *Journal of Ultrastructure Research*, *12*(3), 328–350. [https://doi.org/10.1016/S0022-5320\(65\)80103-4](https://doi.org/10.1016/S0022-5320(65)80103-4)

- Farbman, A. I. (1980). Renewal of taste bud cells in rat circumvallate papillae. *Cell and Tissue Kinetics*, 13(4), 349–357. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1980.tb00474.x>
- Fitzgerald, C., Wiese, G., Moorthi, R. N., Moe, S. M., Hill Gallant, K., & Running, C. A. (2019a). Characterizing Dysgeusia in Hemodialysis Patients. *Chemical Senses*, 44(3), 165–171. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz001>
- Fitzgerald, C., Wiese, G., Moorthi, R. N., Moe, S. M., Hill Gallant, K., & Running, C. A. (2019b). Characterizing Dysgeusia in Hemodialysis Patients. *Chemical Senses*, 44(3), 165–171. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz001>
- Gyurászová, M., Gurecká, R., Bábičková, J., & Tóthová, L. (2020). Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 5478708. <https://doi.org/10.1155/2020/5478708>
- Hall, J. E., Guyton, A. C., & Tronca, D. (2021). *Guyton e Hall fisiologia medica* (14. ed. / a cura di Pietro Baldelli [e altri]). Edra. WorldCat.
- Horio, T., Morimoto, M., & Narazaki, Y. (2007). Taste Threshold of Patients with Chronic Renal Failure. *The Japanese Journal of Nutrition and Dietetics*, 65(4), 173–177. <https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.65.173>
- Ito, K., Izumi, N., Funayama, S., Nohno, K., Katsura, K., Kaneko, N., & Inoue, M. (2023). Characteristics of medication-induced xerostomia and effect of treatment. *PLOS ONE*, 18(1), e0280224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280224>
- Jafari, A., Alaei, A., & Ghods, K. (2021). The etiologies and considerations of dysgeusia: A review of literature. *Journal of Oral Biosciences*, 63(4), 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.08.006>

- Landis, B. N., Welge-Luessen, A., Brämerson, A., Bende, M., Mueller, C. A., Nordin, S., & Hummel, T. (2009). «Taste Strips»—A rapid, lateralized, gustatory bedside identification test based on impregnated filter papers. *Journal of Neurology*, 256(2), 242–248. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0088-y>
- Luna-Navarro, L., Barajas-González Barajas, I., Torres, A., Mendoza, A., Topete, J., Espinoza, H., Ruvalcaba, N., Trigueros, X., Martin del campo, F., Manzano, A. C., & Campos, E. R. (2024). WCN24-2169 EFFECT OF THE RENAL REPLACEMENT THERAPIES ON THE SENSE OF TASTE, IN INCIDENT PATIENTS WHO RECEIVE RENAL TRANSPLANT VS DIALYSIS. *Kidney International Reports, ISN World Congress of Nephrology (WCN) 2024 Abstracts Buenos Aires, Argentina*, 9(4, Supplement), S100. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.211>
- Lynch, K. E., Lynch, R., Curhan, G. C., & Brunelli, S. M. (2013). Altered Taste Perception and Nutritional Status Among Hemodialysis Patients. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 23(4), 288-295.e1. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2012.08.009>
- Maciejczyk, M., Szulimowska, J., Skutnik, A., Taranta-Janusz, K., Wasilewska, A., Wiśniewska, N., & Zalewska, A. (2018). Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Children with Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, 7(8), 209. <https://doi.org/10.3390/jcm7080209>
- Malattia renale cronica negli Stati Uniti | Malattia renale cronica | CDC.* (2026). <https://www.cdc.gov/kidney-disease/php/data-research/index.html>
- Manley, K., Haryono, R., & Keast, R. (2012). *Taste changes and saliva composition in chronic kidney disease.* https://dro.deakin.edu.au/articles/journal_contribution/Taste_changes_and_saliva_composition_in_chronic_kidney_disease/20964085/1

- Manley, K. J. (2015). Taste genetics and gastrointestinal symptoms experienced in chronic kidney disease. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(7), 781–785. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.80>
- Márquez-Herrera, R. M., Núñez-Murillo, G. K., Ruíz-Gurrola, C. G., Gómez-García, E. F., Orozco-González, C. N., Cortes-Sanabria, L., Cueto-Manzano, A. M., & Rojas-Campos, E. (2020a). Clinical Taste Perception Test for Patients With End-Stage Kidney Disease on Dialysis. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 30(1), 79–84. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2019.02.003>
- McMahon, E. J., Campbell, K. L., & Bauer, J. D. (2014a). Taste perception in kidney disease and relationship to dietary sodium intake. *Appetite*, 83, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.036>
- McMahon, E. J., Campbell, K. L., & Bauer, J. D. (2014b). Taste perception in kidney disease and relationship to dietary sodium intake. *Appetite*, 83, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.036>
- McMahon, E. J., Campbell, K. L., & Bauer, J. D. (2014c). Taste perception in kidney disease and relationship to dietary sodium intake. *Appetite*, 83, 236–241. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.08.036>
- Moreno, J. M., Ruiz, M. C., Ruiz, N., Gomez, I., Vargas, F., Asensio, C., & Osuna, A. (2005). Modulation factors of oxidative status in stable renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, 37(3), 1428–1430. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.02.037>
- Peluso, I., & Raguzzini, A. (2016). Salivary and Urinary Total Antioxidant Capacity as Biomarkers of Oxidative Stress in Humans. *Pathology Research International*, 2016, 5480267. <https://doi.org/10.1155/2016/5480267>

- Pluta, A., Przybyszewska, J., Stróżecki, P., Flisiński, M., & Donderski, R. (2025). Assessment of nutritional status in chronically dialyzed patients: High prevalence of malnutrition based on subjective global assessment, simplified nutritional appetite questionnaire, anthropometry and serum albumin analysis – a cross-sectional study. *Annals of Medicine*, 57(1), 2578731. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2578731>
- Popovska, M., Spasovski, G., Orovcanec, N., Cekovska, S., Simonceva, M., Bexeti-Zendeli, L., Masin-Spasovska, E., Atanasovska-Stojanovska, A., Radojkova-Nikolovska, V., & Mitic, K. (2013). *Oral findings in end-stage renal disease*.
- Pugnaloni, S., Alia, S., Mancini, M., Santoro, V., Di Paolo, A., Rabini, R. A., Fiorini, R., Sabbatinelli, J., Fabri, M., Mazzanti, L., & Vignini, A. (2020). A Study on the Relationship between Type 2 Diabetes and Taste Function in Patients with Good Glycemic Control. *Nutrients*, 12(4), 1112. <https://doi.org/10.3390/nu12041112>
- Pugnaloni, S., Vignini, A., Borroni, F., Sabbatinelli, J., Alia, S., Fabri, M., Taus, M., Mazzanti, L., & Berardi, R. (2020). Modifications of taste sensitivity in cancer patients: A method for the evaluations of dysgeusia. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(3), 1173–1181. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04930-x>
- Riccardo. (2017, giugno 20). Disturbi del gusto nei pazienti con malattia renale cronica in stadio terminale. *GIN*. <https://giornaleitalianodinefrologia.it/2017/06/disgeusia-in-pazienti-con-malattia-renale-cronica/>
- Rodrigues, V. P., Franco, M. M., Marques, C. P. C., de Carvalho, R. C. C., Leite, S. A. M., Pereira, A. L. A., & Benatti, B. B. (2016). Salivary levels of calcium, phosphorus, potassium, albumin and correlation with serum biomarkers in hemodialysis patients. *Archives of Oral Biology*, 62, 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.11.016>

- Sguanci, M., Ferrara, G., Palomares, S. M., Parozzi, M., Godino, L., Gazineo, D., Anastasi, G., & Mancin, S. (2024). Dysgeusia and Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 34(5), 374–390. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2024.04.005>
- Stevens, P. E., Ahmed, S. B., Carrero, J. J., Foster, B., Francis, A., Hall, R. K., Herrington, W. G., Hill, G., Inker, L. A., Kazancıoğlu, R., Lamb, E., Lin, P., Madero, M., McIntyre, N., Morrow, K., Roberts, G., Sabanayagam, D., Schaeffner, E., Shlipak, M., ... Levin, A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International, KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, 105(4, Supplement), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Sung, H., Heaton, E., & Dus, M. (2025). Taste Plasticity in Nutrition and Health: A Scoping Review. *Nutrients*, 17(8), 1336. <https://doi.org/10.3390/nu17081336>
- Takahashi, A. (2022). Role of Zinc and Copper in Erythropoiesis in Patients on Hemodialysis. *Journal of Renal Nutrition*, 32(6), 650–657. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2022.02.007>
- Tan, S.-Y., Tuli, P., Thio, G., Noel, B., Marshall, B., Yu, Z., Torelli, R., Fitzgerald, S., Chan, M., & Tucker, R. M. (2022). A Systematic Review of Salt Taste Function and Perception Impairments in Adults with Chronic Kidney Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12632. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912632>
- Torres-Jiménez, A., Luna-Navarro, L. D., Andrade-Sierra, J., Gutiérrez, J. I. C., Campo, F. M. del, Cueto-Manzano, A. M., & Rojas-Campos, E. (2024). WCN24-2646 Effect of Kidney Transplant on the Sense of Taste and Its Association with Nutritional Status in Patients with ESRD Who Receive Kidney Transplantation. *Kidney International Reports*, 9(4), S499–S500. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1051>

- Vandenbeuch, A., Zorec, R., & Kinnamon, S. C. (2010). Capacitance Measurements of Regulated Exocytosis in Mouse Taste Cells. *The Journal of Neuroscience*, 30(44), 14695–14701. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1570-10.2010>
- Vanholder, R., Smet, R. D., Glorieux, G., Argilés, A., Baurmeister, U., Brunet, P., Clark, W., Cohen, G., Deyn, P. P. D., Deppisch, R., Descamps-Latscha, B., Henle, T., Jörres, A., Lemke, H. D., Massy, Z. A., Passlick-Deetjen, J., Rodriguez, M., Stegmayr, B., Stenvinkel, P., ... Group (EUTox), F. the E. U. T. W. (2003). Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney International*, 63(5), 1934–1943. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00924.x>
- Vaziri, N. D., Yuan, J., Nazertehrani, S., Ni, Z., & Liu, S. (2013). Chronic Kidney Disease Causes Disruption of Gastric and Small Intestinal Epithelial Tight Junction. *American Journal of Nephrology*, 38(2), 99–103. <https://doi.org/10.1159/000353764>
- Vignini, A., Borroni, F., Sabbatinelli, J., Pugnaloni, S., Alia, S., Taus, M., Ferrante, L., Mazzanti, L., & Fabri, M. (2019). General Decrease of Taste Sensitivity Is Related to Increase of BMI: A Simple Method to Monitor Eating Behavior. *Disease Markers*, 2019(1), 2978026. <https://doi.org/10.1155/2019/2978026>
- Yang, R., Dzowo, Y. K., Wilson, C. E., Russell, R. L., Kidd, G. J., Salcedo, E., Lasher, R. S., Kinnamon, J. C., & Finger, T. E. (2020). Three-Dimensional Reconstructions of Mouse Circumvallate Taste Buds Using Serial Blockface Scanning Electron Microscopy: I. Cell Types and the Apical Region of the Taste Bud. *The Journal of comparative neurology*, 528(5), 756–771. <https://doi.org/10.1002/cne.24779>
- Yusuf, T., Raji, Y. R., Lasisi, T. J., Daniel, A., Bamidele, O. T., Fasunla, A. J., & Lasisi, O. A. (2022). Effect of Chronic Kidney Disease on Taste Function: A Case Control Study among Nigerian. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 74(Suppl 3), 5416–5423. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02688-5>

RINGRAZIAMENTI

Giunto alla fine di questo percorso di studi desidero ringraziare chi mi ha sostenuto e supportato in questo cammino. Ringrazio la Professoressa Arianna Vignini per la grande stima e il supporto soprattutto nell'ultimo periodo e per avermi trasmesso la passione e la voglia di ricercare sempre cose nuove. La ringrazio soprattutto per aver placato i miei pensieri quando vi era necessità e per avermi dato spensieratezza nel fare ogni cosa. Ringrazio la professoressa Mara Fabri per il sostegno. Ringrazio anche la SOD di Nefrologia, Dialisi e Trapianto di rene, in particolare il primario e professor Andrea Ranghino per avermi accolto e dato la possibilità di svolgere questo lavoro di tesi. Ringrazio soprattutto e con affetto il dottor Tefik Islami per avermi accompagnato passo dopo passo in questo percorso che all'inizio mi sembrava irraggiungibile. Ringrazio con affetto anche la dott.ssa Valentina Membrino che soprattutto nell'ultimo periodo mi ha sempre stimolato fino alla fine anche quando tutto mi sembrava crollare e insieme a lei ringrazio anche Tiziana con cui ho condiviso parte di quest'anno e per avermi fatto scoprire che il rotore, una volta uscito fuori dalla centrifuga, non si avvita dalla valvola di sicurezza. Con loro ringrazio anche le altre dott.sse, Valentina e Veronica, per tutti i caffè tra una pausa e l'altra, e che hanno spezzato con un sorriso le mie giornate, soprattutto quelle quando tornavo dall'ospedale senza aver fatto nulla.

Ringrazio i miei genitori che con tanto sacrificio mi hanno supportato in questo cammino e con loro la mia famiglia e i miei nipoti. Ringrazio i miei amici e tutto coloro che mi sono stati accanto un tutto questo periodo.