



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Are people who have a better smell sense, more affected from satiation? ☆



Seckin Ulusoy^{a,*}, Mehmet Emre Dinc^a, Abdullah Dalgic^a, Murat Topak^a,
Denizhan Dizdar^b e Abdulhalim İs^a

^a Turkish Ministry of Health, Gaziosmanpaşa Taksim Education and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Istanbul, Turquia

^b İstanbul Kemerburgaz University, Faculty of Medicine, Bahçelievler Medical Park Hospital, İstanbul, Turquia

Recebido em 16 de março de 2016; aceito em 14 de agosto de 2016

Disponível na Internet em 7 de junho de 2017

KEYWORDS

Sniffin' Sticks test;
Fasting period;
Satiated period;
Humans;
Smell function

Abstract

Introduction: The olfactory system is affected by the nutritional balance and chemical state of the body, serving as an internal sensor. All bodily functions are affected by energy loss, including olfaction; hunger can alter odour perception.

Objective: In this study, we investigated the effect of fasting on olfactory perception in humans, and also assessed perceptual changes during satiation.

Methods: The Sniffin' Sticks olfactory test was applied after 16 h of fasting, and again at least 1 h after Ramadan supper during periods of satiation. All participants were informed about the study procedure and provided informed consent. The study protocol was approved by the local Ethics Committee of Gaziosmanpaşa Taksim Education and Research Hospital (09/07/2014 no: 60). The study was conducted in accordance with the basic principles of the Declaration of Helsinki.

Results: This prospective study included 48 subjects (20 males, 28 females) with a mean age of 33.6 ± 9.7 (range 20–72) years; their mean height was 169.1 ± 7.6 (range 150.0–185.0) cm, mean weight was 71.2 ± 17.6 (range 50.0–85.0) kg, and average BMI was 24.8 ± 5.3 (range 19.5–55.9). Scores were higher on all items pertaining to olfactory identification, thresholds and discrimination during fasting vs. satiation ($p < 0.05$). Identification (I) results: Identification scores were significantly higher during the fasting (median = 14.0) vs. satiation period (median = 13.0). Threshold (T) results: Threshold scores were significantly higher during the fasting (median = 7.3) vs. satiation period (median = 6.2). Discrimination (D) results: Discrimination scores were significantly higher during the fasting (median = 14.0) vs. satiation period (median = 13.0). The total TDI scores were 35.2 (fasting) vs. 32.6 (satiation). When we compared

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.08.011>

☆ Como citar este artigo: Ulusoy S, Dinc ME, Dalgic A, Topak M, Dizdar D, İs A. Are people who have a better smell sense, more affected from satiation? Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:640–5.

* Autor para correspondência.

E-mail: seckinkbb@gmail.com (S. Ulusoy).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

fasting threshold value of >9 and ≤ 9 , the gap between the fasting and satiety thresholds was significantly greater in >9 ($p < 0.05$).

Conclusion: Olfactory function improved during fasting and declined during satiation. The olfactory system is more sensitive, and more reactive to odours, under starvation conditions, and is characterised by reduced activity during satiation. This situation was more pronounced in patients with a better sense of smell. Olfaction-related neurotransmitters should be the target of further study.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PALAVRAS-CHAVE

Teste de *Sniffin'*

Sticks;

Período de jejum;

Período de saciedade;

Seres humanos;

Função do olfato

As pessoas que têm melhor olfato são mais afetadas pela saciedade?

Resumo

Introdução: O sistema olfatório é afetado pelo equilíbrio nutricional e estado químico do corpo, que serve como um sensor interno. Todas as funções corporais são afetadas pela perda de energia, inclusive o olfato; a fome pode alterar a percepção do odor.

Objetivo: Neste estudo, investigamos o efeito do jejum sobre a percepção olfativa em seres humanos, e também avaliamos as mudanças de percepção durante a saciedade.

Método: O teste olfatório *Sniffin Sticks* foi aplicado após 16 horas de jejum e novamente pelo menos 1 hora após a ceia do Ramadã durante os períodos de saciedade. Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo e forneceram o consentimento informado. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Gaziosmanpaşa Taksim Education e Research Hospital (2014/09/07 n° 60). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios básicos da Declaração de Helsinki.

Resultados: Foram incluídos 48 pacientes (20 homens, 28 mulheres) com média de $33,6 \pm 9,7$ aos (variação 20-72); a altura média deles era de $169,1 \pm 7,6$ cm (variação 150-185), o peso médio era de $71,2 \pm 17,6$ kg (variação de 50-85) e o IMC médio era de $24,8 \pm 5,3$ (variação de 19,5-55,9). Os escores foram maiores em todos os itens correspondentes à identificação olfativa, limiares e discriminação durante jejum vs. saciedade ($p < 0,05$). Resultados da identificação (I): os escores de identificação foram significativamente maiores durante o jejum (mediana = 14) vs. período de saciedade (mediana = 13). Resultados limiares (T): os escores limiares foram significativamente maiores durante o jejum (mediana = 7,3) vs. período de saciedade (mediana = 6,2). Resultados de discriminação (D): os escores de discriminação foram significativamente maiores durante o jejum (mediana = 14) vs. período de saciedade (mediana = 13). Os escores totais de TDI foram de 35,2 (jejum) vs. 32,6 (saciedade). Quando comparamos o valor do limiar de jejum de > 9 e ≤ 9 , a diferença entre os limiares de jejum e de saciedade foi significativamente maior em > 9 ($p < 0,05$).

Conclusão: A função olfatória melhorou durante o jejum e diminuiu durante a saciedade. O sistema olfatório é mais sensível e mais reativo aos odores em condições de fome e é caracterizado por atividade reduzida durante a saciedade. Essa situação foi mais pronunciada em pacientes com um melhor sentido olfativo. Os neurotransmissores relacionados com o olfato devem ser alvo de um estudo mais aprofundado.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Todas as funções corporais são afetadas pela perda de energia, inclusive o olfato; a fome pode alterar a percepção do odor. Mudanças na avaliação subjetiva de um estímulo alimentar imutável são condizentes com as mudanças no estado de fome;¹ evidências recentes sugerem que o estado de fome pode afetar de maneira semelhante a aprazia do aroma de alimentos.² Embora os mecanismos subjacentes às alterações para estímulos alimentares e olfativos (p.ex., de positivo para negativo após saciedade) ainda não estejam totalmente compreendidos,

a perda de energia está ligada a mudanças na atividade do bulbo olfatório³ e sensibilidade olfativa em ratos.^{1,4}

O sistema olfatório é afetado pelo equilíbrio nutricional e estado químico do corpo, que serve como um sensor interno.¹ Os sistemas endócrino e olfatório são estreitamente ligados. Os hormônios e peptídeos metabólicos podem ser orexígenos ou anorexígenos, depende da inibição ou estimulação da ingestão de alimentos. O hipotálamo e outras partes do cérebro, inclusive as regiões olfatórias, são estimulados por leptina e insulina, causam um efeito anorexígeno.⁵

Farhadian et al.⁶ estudaram a relação entre o comportamento pós-jejum e mudanças na capacidade de resposta olfativa e sugeriram que o sistema olfatório é afetado pelo estado nutricional: as moscas em jejum foram mais receptivas aos odores atraentes, se comparadas com moscas saciadas. Esse fenômeno foi demonstrado nos nematódeos *C. elegans*. Os vermes tipicamente reagem ao cheiro de octanol quando se movem para trás, mas na ausência de alimentos essa resposta é significativamente menos rápida.⁷

Neste estudo, investigamos o efeito do jejum na percepção olfativa em seres humanos e avaliamos alterações perceptuais durante saciedade. O teste olfativo *Sniffin Sticks* foi administrado durante o jejum do Ramadã e durante períodos subsequentes de saciedade. Os escores de identificação, limiar e discriminação foram avaliados. Os escores para todos os itens do teste pertencentes a essas três categorias foram significativamente maiores durante o jejum do que durante a saciedade.

Método

Foram incluídos 48 indivíduos (20 homens, 28 mulheres) internados na Clínica de Otorrinolaringologia do *Gaziosmanpaşa Tak-sim Education and Research Hospital* entre 28 de junho de 2014 e 27 de agosto de 2014. Todos os pacientes participavam do jejum do Ramadã. O teste olfativo *Sniffin Sticks* foi aplicado após 16 horas de jejum e novamente pelo menos uma hora após a ceia do Ramadã, durante um período de saciedade. A idade média dos pacientes foi de $33,5 \pm 9,6$ anos.

Todos os participantes foram informados sobre os procedimentos do estudo e forneceram o consentimento informado. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do *Gaziosmanpaşa Tak-sim Education and Research Hospital* (09/07/2014 nº 60). O estudo foi conduzido de acordo com os princípios básicos da Declaração de Helsinque.

Seleção dos pacientes

Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: (1) participação no jejum do Ramadã, (2) nenhuma comorbidade clínica, cirúrgica ou psiquiátrica pré-existente; (3) nenhuma deficiência física ou psicológica que interferisse na participação; (4) nenhuma história de uso de medicação, exceto vitaminas suplementares diárias e comprimidos de ferro; (5) nenhum diagnóstico prévio de doença das vias respiratórias superiores ou histórico de cirurgia nasal; (6) e no primeiro período do ciclo menstrual. Fumantes e mulheres na menopausa foram excluídos. Todos os indivíduos foram submetidos a exame otorrinolaringológico, conduzido por otorrinolaringologistas, para confirmar a ausência de doença das vias respiratórias superiores.

Avaliação da função olfativa

O teste olfativo *Sniffin Sticks* (Burghart, Wedel, Alemanha)^{8,9} – ou seja, dispositivo de distribuição do odor semelhante a caneta – foi usado para avaliar o olfato. O limiar de odor, a discriminação e os parâmetros de identificação foram medidos. Para apresentar cada odor, as tampas das “canetas” foram removidas pelo pesquisador,

com a ponta então mantida aproximadamente 2 cm à frente de ambas as narinas do participante por cerca de três segundos. Os indivíduos foram vendados para impedir a identificação visual das canetas que continham odor. Para o teste do limiar, o tampão de cada caneta foi preenchido com álcool fenil etílico (AFE; caracterizado por um odor semelhante a rosas) diluído em propileno glicol (razão de diluição = 1:2, começa com 4%). O limiar de odor do AFE foi avaliado com um procedimento único em escada, entre três opções de escolha forçada (3-AEF). Três canetas novas foram apresentadas a cada indivíduo aleatoriamente; duas continham um solvente inodoro (propileno glicol) e a terceira continha um odorante de uma determinada diluição. Três canetas novas foram apresentadas em intervalos de 20 segundos e o indivíduo tinha de indicar a caneta que continha o odorante. A concentração da caneta com odor era aumentada se o indivíduo selecionasse uma das canetas inodoras e diminuída se o odorante fosse selecionado. A média das quatro anteriores, de sete pontos de reversão totais, foi aceita como o limiar de detecção (variação 1-16).¹⁰ Para a discriminação de odor, foram apresentados 16 conjuntos de três canetas, dois dos quais continham odorantes idênticos; o terceiro continha o odorante alvo. Os participantes foram convidados a identificar a amostra original; o número de odores corretamente identificados foi somado para produzir o escore do teste. A identificação do odor foi avaliada com 16 odores comuns e um design de múltipla escolha forçada; os indivíduos identificaram odores ao selecionar os mais apropriados de quatro descrições diferentes.

Análise estatística

Foi feita com o pacote do programa SPSS para Windows (versão 22.0, SPSS, Chicago, IL, EUA). De acordo com os resultados do teste de Kolmogorov-Smirnov, quando o valor *p* é menor que 0,05, as variáveis não são distribuídas normalmente. Assim, foram usados métodos não paramétricos no estudo. Na primeira fase de análise estatística básica dos dados, os valores da mediana e variação são fornecidos. Na segunda fase que envolve o teste de diferenças entre os grupos, foram usados os testes de Wilcoxon e McNemar, esse último bilateral.

Resultados

Este estudo prospectivo incluiu 48 indivíduos (20 homens, 28 mulheres), com média de $33,6 \pm 9,7$ anos (variação 20-72); altura média de $169,1 \pm 7,6$ cm (variação 150-185); peso médio de $71,2 \pm 17,6$ kg (variação de 50-85); e IMC médio de $24,8 \pm 5,3$ (variação de 19,5-55,9). As características de linha de base dos pacientes estão resumidas na [tabela 1](#).

Os resultados do teste de jejum e período de saciedade são apresentados na [tabela 2](#) e [figura 1](#).

Resultados de identificação (I): escores de identificação foram significativamente maiores durante o jejum (mediana = 14) vs. período de saciedade (mediana = 13).

Resultados do limiar (T): os escores de limiar foram significativamente maiores durante o jejum (mediana = 7,3) vs. período de saciedade (mediana = 6,2).

Resultados de discriminação (D): escores de discriminação foram significativamente maiores durante

Tabela 1 Características de momento basal dos indivíduos do estudo

	Mín-Máx	Mediana	Média ± DP/n (%)
Idade	20–72	32	33,6 ± 9,7
Sexo			
Mulheres			28 (58%)
Homens			20 (42%)
Duração	150–185	170	169,1 ± 7,6
Peso	50–175	70	71,2 ± 17,6
IMC	19,5–55,9	23,9	24,8 ± 5,3

o jejum (mediana = 14) vs. período de saciedade (mediana = 13).

Os escores totais de TDI foram de 35,2 (jejum) vs. 32,6 (saciedade).

Um valor limiar de jejum do > 9 foi usado para definir Grupo A; o valor limiar do período de jejum foi significativamente maior em comparação com o período de saciedade ($p < 0,05$).

Um valor limiar de jejum de ≤ 9 foi usado para definir o Grupo B; o valor limiar do período de jejum foi significativamente maior em comparação com o período de saciedade ($p < 0,05$) (tabela 3).

Quando comparamos os Grupos A e B, a diferença entre os limiares de jejum e de saciedade foi significativamente maior no grupo A ($p < 0,05$).

Discussão

Nos mamíferos, o sentido do olfato é modulado pelo estado de saciedade, sinalizado principalmente por hormônios peptídicos de circulação no sangue. No entanto, os mecanismos subjacentes que ligam o olfato e a ingestão de alimentos são mal compreendidos. O olfato é um fator importante na decisão de comer um alimento ou recusá-lo. Os hormônios estimulantes e supressores do apetite também têm efeitos sobre o comportamento conduzido pelo olfato.

Moléculas orexigênicas (estimulantes) incluem grelina, neuropeptídeo Y, orexinas, endocanabinoides¹¹ e opioides endógenos.¹¹ As moléculas anorexigênicas (inibitórias) incluem insulina,¹² leptina,¹³ colecistoquinina¹⁴ e glicose nutriente⁷ e foram estudadas por vários autores. Quando com fome ou saciados, estômago, intestinos, pâncreas e outros órgãos periféricos regulam várias moléculas

periféricas.¹⁴ A mucosa olfativa e o bulbo, bem como o hipotálamo, são atingidos pelo sangue com essas moléculas. Em resposta, fatores metabólicos são liberados pelo hipotálamo para controlar a homeostase nutricional. O sistema olfatório também é afetado por essas mudanças, adapta-se às necessidades nutricionais do corpo.

A serotonina pode mediar sinais de fome, porque a sua administração precipita alimentação em ensaios de comportamento olfativos.⁷ Além disso, em moscas, os neurônios de projeção do lobo antenal são reforçados por serotonina em determinadas condições.¹⁵ A serotonina, ou uma molécula secretada semelhante, pode também regular a sensibilidade de 3-metil-tio-1-propanol em moscas pós-fome.

A modulação de desempenho olfativo tem sido estudada em perturbações metabólicas, tais como obesidade, diabetes e anorexia nervosa. A alteração dos níveis de moléculas de modificação olfativa modifica a ativação do cérebro e a resposta a odores de alimentos. Os distúrbios metabólicos perturbam o desempenho olfativo, interrompem assim o balanço de energia.¹⁶ Alterações nos níveis hormonais e de glicose são detectadas por receptores e peptídeos relacionados com a alimentação. O hipotálamo e o sistema olfatório comunicam-se por meio do bulbo olfativo e a ingestão calórica e a velocidade do metabolismo são influenciados pelo sistema olfatório.¹⁶

Aime et al.⁴ sugeriram que o olfato desempenha um papel fundamental no comportamento da alimentação. A relação entre a acuidade olfativa e o estado de alimentação não foi determinada com precisão em modelos animais; no entanto, esses autores avaliaram a detecção olfativa em ratos em jejum e saciados sujeitos a um esquema de ingestão de alimentos rigorosamente controlado e obtiveram dados originais ao verificar a hipótese de a sensibilidade olfativa estar aumentada em animais em jejum. Como os resultados foram obtidos com um odor neutro, os autores sugerem que aumentos de acuidade olfativa que ocorrem durante o jejum possibilitem aos animais detectar mais facilmente os odores ambientais que se destacam, inclusive itens de alimentos e predadores. Aime et al.⁴ concluíram que o olfato é relevante para a busca do alimento e tem uma função ecoetológica em ratos; nossos dados estão de acordo com seu estudo.

Goetzl e Stone¹⁷ foram os primeiros a discutir a acuidade do olfato e a ingestão alimentar em artigos publicados em 1947¹⁷ e 1948.¹⁸ Quando saciado, o córtex orbitofrontal primata diminui a sua capacidade de resposta a um odor.¹⁹ Embora o comportamento orientado pelo olfato em seres humanos ainda não tenha sido demonstrado em estudos

Tabela 2 Função olfativa geral em jejum e em saciedade

	Jejum		Saciedade		p
	Média ± DP/n (%)	Med (mín-máx)	Média ± SD/n (%)	Med (mín-máx)	
Identificação	13,7 ± 1,1	14 (11–16)	12,8 ± 1,1	13 (11–15)	0,000
Limiares	7,7 ± 1,9	7,3 (4,5–13)	6,5 ± 1,4	6,3 (2,5–10)	0,000
≤ 9	39 (81%)		46 (96%)		0,008
> 9	9 (19%)		2 (4%)		
Discriminação	13,8 ± 1,0	14 (11–15)	13,2 ± 1,1	13 (11–15)	0,000
TDI	35,2 (3,5)	35 (28–43)	32,6 (3,0)	33 (26–39)	0,000

Teste de Wilcoxon/Teste de MC Nemar.

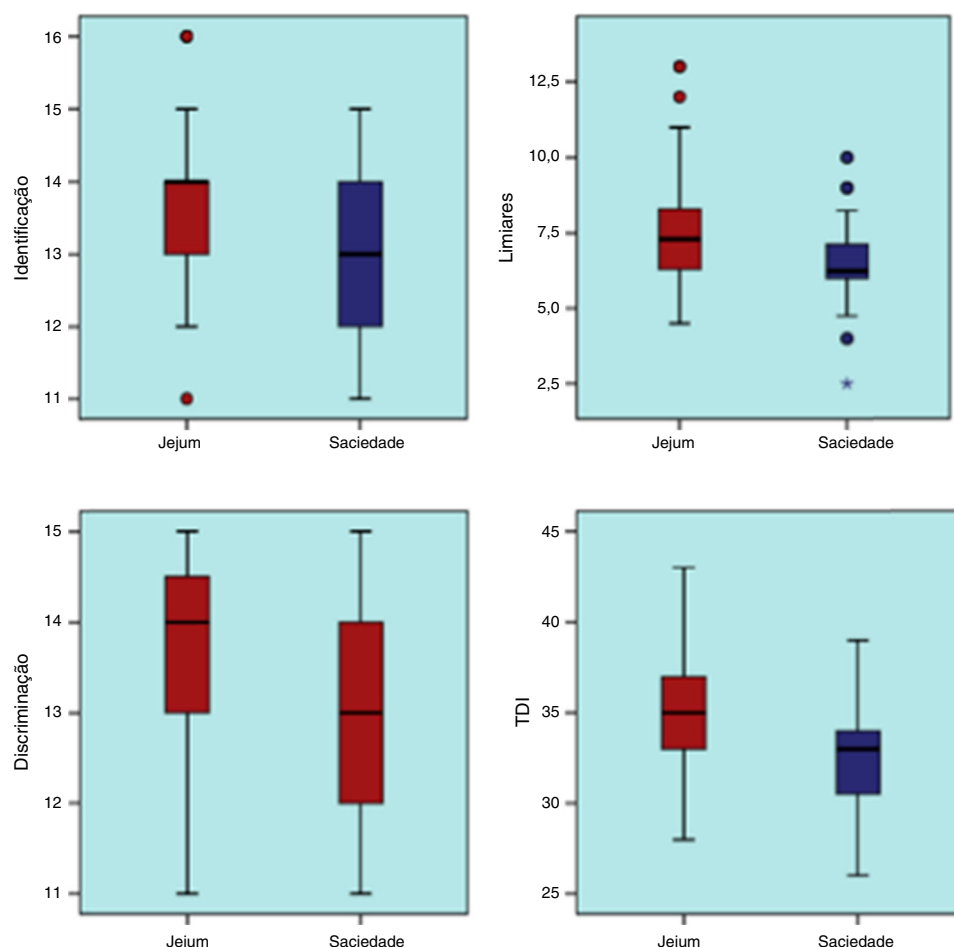


Figura 1 Função olfativa geral na fome e na saciedade.

clínicos, tem sido bem estabelecido em estudos experimentais. Antes do estudo, Cameron et al.¹ foram os primeiros a publicar um relatório de comportamento orientado pelo olfato em seres humanos. Eles afirmaram que as mudanças na função olfativa podem modificar o comportamento alimentar, mas a maneira pela qual o equilíbrio de energia negativa agudo influencia o olfato e a palatabilidade permanece obscura. Em seu estudo, 15 indivíduos (nove homens, seis mulheres), com idade de $28,6 \pm 4,5$ anos, média de peso corporal inicial de $74,7 \pm 4,9$ kg e índice de massa corporal (IMC) de $25,3 \pm 1,4$ kg/m², foram avaliados no início (alimentados) e pós-privação (em jejum) para o desempenho quimiossensorial nasal com o teste olfativo *Sniffin Sticks*. As classificações de palatabilidade dos alimentos também

foram medidas com escalas visuais analógicas. Melhorias significativas nos escores de limiar de odor, discriminação do odor e odor total (TDI) e classificações de palatabilidade mais elevadas foram observadas durante o jejum. Os autores concluíram que o jejum durante 24 h melhora a função olfativa; esse efeito foi associado ao aumento de classificações de palatabilidade e peso corporal inicial. Mais estudos são necessários para confirmar os papéis de peso corporal e sexo no olfato e paladar. Semelhantemente a Cameron et al.,¹ também observamos melhoria da função olfativa durante o jejum, que diminuiu durante a saciedade. Comparados com os de seu estudo, nossos resultados às 16 h foram idênticos aos deles às 24 h e o nosso grupo foi três vezes maior (48 vs. 15).¹ Recentemente, Hanci e Altun²⁰ conduziram

Tabela 3 Comparação de valor limiar de jejum de ≤ 9 e > 9 com saciedade

	Limiares de jejum ≤ 9		Limiares de saciedade > 9		p
	Média $\pm$ DP/n (%)	Med (mín-máx)	Média $\pm$ DP/n (%)	Med (mín-máx)	
Jejum	$7,1 \pm 1,1$	7,0 (4,5–9,0)	$10,5 \pm 2,1$	0,5 (6,3–13,0)	0,001
Saciedade	$6,1 \pm 1,1$	6,3 (2,5–9,0)	$8,2 \pm 1,4$	8,3 (6,0–10,0)	
Diferença	$0,9 \pm 0,8$	1,0 (–1,0–3,5)	$2,3 \pm 1,0$	3,0 (0,3–3,3)	
p	0,000		0,007		

Teste de Wilcoxon/Teste U de Mann-Whitney.

outro estudo que incluiu 123 pacientes em um design prospectivo; seus resultados foram semelhantes aos nossos em termos de escores de TDI, mas também houve diferenças entre os estudos. Os indivíduos em Hanci e Altun foram programados para check-ups de rotina e jejuaram durante oito horas, em comparação com nosso período de 16 horas de jejum. Sugerimos que, na parte da manhã, os seres humanos apresentam algumas alterações fisiológicas dependentes do tempo decorrido após seu despertar, como o aumento dos níveis de esteroides em comparação com antes do jantar, como em nosso estudo. Por isso, o nosso programa do teste foi aprimorado em comparação com o de Hanci e Altun.²⁰ O nosso estudo é o terceiro relativo a olfato e jejum em seres humanos, mas todos os três diferem em termos do número de pacientes incluídos e das durações do jejum. Além disso, verificou-se que um limiar de jejum de ≤ 9 horas (Grupo A) afetou (ou seja, reduziu) a ingestão de alimentos no jantar em um grau maior, ou seja, o período de saciedade tinha mais efeito sobre os indivíduos com um sentido superior de olfato (Grupo A).

Há várias limitações neste estudo. O número de indivíduos foi baixo e um método mais objetivo (olfatometria) poderia ter sido usado; além disso, também poderíamos ter medido os efeitos de diferentes durações de jejum (p.ex., 8, 16 e 24 horas) em nosso grupo de pacientes.

Sugerimos que, à luz dos nossos resultados referentes à aferição médica do olfato com o uso tanto de olfatometria como de testes odoríferos, avaliações devem ser feitas de maneira consistente durante períodos de fome ou plenitude, para alcançar resultados mais precisos. O trabalho futuro poderia ampliar nossa compreensão, explorar a relação entre o sentido do paladar e jejum e procurar por pontos importantes adicionais que podem melhorar nosso conhecimento sobre a obesidade e doenças associadas. Isso também pode ajudar na descoberta de novos fármacos e terapias antiobesidade.

Conclusão

Não são apenas os estimulantes químicos externos que afetam o sistema olfatório, mas estimulantes químicos e metabólicos internos também são detectados por esse sistema. Os aumentos na sensibilidade olfativa durante o jejum podem estar relacionados com essa via, neurotransmissores e receptores que devem ser objeto de estudo mais aprofundado. Os trabalhos futuros deverão ter como objetivo a ampliação dessa compreensão e a busca por identificar outros pontos importantes no cérebro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Cameron JD, Goldfield GS, Doucet É. Fasting for 24h improves nasal chemosensory performance and food palatability in a related manner. *Appetite*. 2012;58:978–81.
2. Plailly J, Luangraj N, Nicklaus S, Issanchou S, Royet JP, Sulmont-Rossé C. Alliesthesia is greater for odors of fatty foods than of non-fat foods. *Appetite*. 2011;57:615–22.
3. Apfelbaum AF, Perrut A, Chaput M. Orexin A effects on the olfactory bulb spontaneous activity and odor responsiveness in freely breathing rats. *Regul Pept*. 2005;129:4961.
4. Aimé P, Duchamp-Viret P, Chaput MA, Savigner A, Mahfouz M, Julliard AK. Fasting increases and satiation decreases olfactory detection for a neutral odor in rats. *Behav Brain Res*. 2007;179:258–64.
5. Williams KW, Scott MM, Elmquist JK. Modulation of the central melanocortin system by leptin, insulin, and serotonin: coordinated actions in a dispersed neuronal network. *Eur J Pharmacol*. 2011;660:2–12.
6. Farhadian SF, Suárez-Fariñas M, Cho CE, Pellegrino M, Vossell LB. Post-fasting olfactory, transcriptional, and feeding responses in *Drosophila*. *Physiol Behav*. 2012;105:544–53.
7. Chao MY, Komatsu H, Fukuto HS, Dionne HM, Hart AC. Feeding status and serotonin rapidly and reversibly modulate a *Caenorhabditis elegans* chemosensory circuit. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:15512–7.
8. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. Sniffin' Sticks olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses*. 1997;22:39–52.
9. Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:205–11.
10. Tekeli H, Altundağ A, Salihoğlu M, Cayönü M, Kendirli MT. The applicability of the Sniffin Sticks olfactory test in a Turkish population. *Med Sci Monit*. 2013;19:1221–6.
11. Laux A, Muller AH, Miede M, Dirrig-Grosch S, Deloulme JC, Delalande F, et al. Mapping of endogenous morphine-like compounds in the adult mouse brain: evidence of their localization in astrocytes and GABAergic cells. *J Comp Neurol*. 2011;519:2390–416.
12. Lacroix MC, Badonnel K, Meunier N, Tan F, Schlegel-Le Poupon C, Durieux D, et al. Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J Neuroendocrinol*. 2008;20:1176–90.
13. Julliard AK, Chaput MA, Apfelbaum A, Aimé P, Mahfouz M, Duchamp-Viret P. Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav Brain Res*. 2007;183:123–9.
14. Janowitz HD, Hollander F, Marshar RH. The effect of tween-65 and tween-80 on gastrointestinal motility in man. *Gastroenterology*. 1953;24:510–6.
15. Colbert HA, Bargmann CI. Environmental signals modulate olfactory acuity, discrimination, and memory in *Caenorhabditis elegans*. *Learn Mem*. 1997;4:179–91.
16. Caillol M, Aioun J, Baly C, Persuy MA, Salesse R. Localization of orexins and their receptors in the rat olfactory system: possible modulation of olfactory perception by a neuropeptide synthesized centrally or locally. *Brain Res*. 2003;960:48–61.
17. Goetzel FR, Stone F. Diurnal variations in acuity of olfaction and food intake. *Gastroenterology*. 1947;9:444–53.
18. Goetzel FR, Stone F. The influence of amphetamine sulfate upon olfactory acuity and appetite. *Gastroenterology*. 1948;10:708–13.
19. Critchley HD, Rolls ET. Hunger and satiety modify the responses of olfactory and visual neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol*. 1996;75:1673–86.
20. Hanci D, Altun H. Hunger state affects both olfactory abilities and gustatory sensitivity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015. PMID: 25744049.