

# Utjecaj menstrualnog ciklusa na percepciju okusa i njuha

---

Stanić, Žana

Doctoral thesis / Disertacija

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:123351>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



MEDICINSKI FAKULTET SVEUČILIŠTA U SPLITU

**Žana Stanić**

**UTJECAJ MENSTRUACIJSKOG CIKLUSA NA  
OSJETE NJUHA I OKUSA**

Akadska godina 2022/2023.

**Doktorska disertacija**

Mentor

izv. prof. dr. sc Ivana Kolčić, dr. med

Split, srpanj 2023.



## ZAHVALA

Od srca se zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Kolčić na izvrsnom mentorstvu i savjetima. Zahvaljujem joj, također na prijateljstvu, razumijevanju, potpori, i nesebičnosti...

Zahvaljujem sjajnoj generaciji 2015., studentica MEFST-a koje su vedro, srčano i odgovorno iznijele veliki teret istraživanja u ovom projektu.

Zahvaljujem svojim kćerima na pomoći i podršci kroz cijeli doktorski studij i rad na Disertaciji; one su moj motor i cilj.

Veliko hvala svim mojim prijateljima i suradnicima koji su sudjelovali u izradi ovog rada.

*“To which of our senses are we most indebted for the pleasures of the table? To name the sense of taste in answer to this question would be quite as incorrect as to assert that we go to the opera to please our eyes. More incorrect, in fact, because many do attend the opera chiefly on account of the spectacle; whereas, in regard to gastronomic delights it is safe to say that at least two-thirds of our enjoyment is due to the sense of smell.”*

Henry T. Fincks



# SADRŽAJ

## POKRATE I KRATICE KORIŠTENE U TEKSTU

### 1. UVOD

1.1 Fiziologija menstruacijskog ciklusa .....	14.
1.2 Endokrinološki status anovulatornih i postmenopauzalnih žena, korisnica hormonske kontracepcije i muškaraca .....	17.
1.2.1 Anovulatorni ciklusi .....	17.
1.2.2 Postmenopauza .....	21.
1.2.3 Oralna kontracepcija .....	22.
1.2.4 Muškarci .....	23.
1.3 Anatomsko-fiziološke odrednice njuha i okusa .....	24.
1.3.1 Njuh.....	24.
1.3.1.1. Funkcionalna anatomija osjeta njuha .....	24.
1.3.1.2. Trigeminalni put .....	28.
1.3.1.3. Fiziologija osjeta njuha .....	28.
1.3.2. Okus .....	30.
1.3.2.1. Funkcionalna anatomija osjeta okusa .....	30.
1.3.2.2. Fiziologija osjeta okusa .....	32.
1.3.2.2.1. Slatko, gorko i umami .....	33.
1.3.2.2.2. Slano i kiselo .....	34.
1.3.2.2.3. Okus masti .....	36.
1.4. Uloge njuha i okusa .....	37.
1.4.1. Uloge osjeta njuha .....	37.
1.4.2. Uloge osjeta okusa .....	39.
1.5. Utjecaj starenja na osjete .....	40.

1.5.1. Utjecaj starenja na njuh .....	40.
1.5.2. Utjecaj starenja na okus .....	41.
1.6. Spolne razlike u osjetnim sposobnostima .....	42.
1.6.1. Spolne razlike u njušenju .....	42.
1.6.2. Spolne razlike u kušanju i prehrani .....	44.
1.7. Utjecaj menstruacijskog ciklusa na osjete njuha i okusa .....	47.
1.7.1. Utjecaj menstruacijskog ciklusa na njuh.....	48.
1.7.2. Utjecaj menstruacijskog ciklusa na okus.....	53.
1.8. Ostali čimbenici koji mogu utjecati na njuh i okus .....	71.
1.8.1. Pušenje.....	72.
1.8.2. Prehrana .....	73.
1.8.3. Pretilost.....	77.
1.8.4. Bolesti, ozljede i druga oštećenja .....	82.
1.8.4.1. Infekcije gornjeg respiratornog trakta .....	83.
1.8.4.2. Opstruktivne bolesti nosa, devijacije nosnog septuma i bolesti paranazalnih sinusa.....	83.
1.8.4.3. Kirurški zahvati unutar nosne šupljine i srednjeg uha.....	84.
1.8.4.4. Ozljede.....	85.
1.8.4.5. Kronične, endokrinološke i neurodegenerativne bolesti .....	86.
1.8.4.5.1. Hipertenzija .....	86.
1.8.4.5.2. Hipotireoza .....	86.

1.8.4.5.3. Diabetes mellitus .....	87.
1.8.4.5.4. Kronično oštećenje bubrega.....	87.
1.8.4.5.5. Parkinsonova i Alzheimerova bolest .....	88.
1.8.4.6. Zloćudne bolesti .....	88.
1.8.4.7. Psihijatrijski poremećaji .....	90.
1.8.4.8. Izloženost toksinima .....	90.
1.8.4.9. COVID 19 .....	91.
<b>2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>95.</b>
2.1. Ciljevi istraživanja.....	97.
2.2. Hipoteze .....	97.
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>99.</b>
3.1. Ispitanici .....	101.
Slika 1- Hodogram istraživanja.....	102.
3.2. Postupci .....	103.
<b>3.2.1. Ispitivanje njuha .....</b>	<b>104.</b>
<b>3.2.2. Ispitivanje okusa .....</b>	<b>105.</b>
<b>3.2.3. Određivanje ovulacije .....</b>	<b>106.</b>
<b>3.2.4. Statistički postupci .....</b>	<b>106.</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>109.</b>
4.1. Osobine ispitanika .....	110.
4.2. Osjet njuha .....	119.
4.2.1. Prag osjeta njuha .....	119.
4.2.2. Razlikovanje mirisa .....	121.
4.2.3. Prepoznavanje mirisa .....	123.
4.2.4. Ukupne sposobnosti osjeta njuha - TDI zbroj (engl. <i>Threshold, Discrimination, Identification</i> ) .....	125.
4.3. Testovi za osjet okusa .....	129.



4.3.1. Osjet okusa za slatko.....	129.
4.3.2. Osjet okusa za slano.....	133.
4.3.3. Osjet okusa za kiselo.....	137.
4.3.4. Osjet okusa za gorko .....	140.
4.4. Ispitivanje efekta učenja.....	147.
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>149.</b>
5.1. Osjet njuha i menstrualni ciklus .....	151.
5.2. Osjet okusa i menstrualni ciklus.....	159.
5.3. Uloga spola, dobi i pušenja na percepciju osjeta njuha i okusa .....	165.
5.4. Prednosti i nedostaci istraživanja .....	167.
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>171.</b>
<b>7. SAŽETAK .....</b>	<b>173.</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>175.</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>177.</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>231.</b>
<b>11. PRILOZI .....</b>	<b>235.</b>
11.1. Prilog 1. Validirana Skala intenziteta okusa (engl. <i>Labeled Magnitude Scale</i> , LMS).....	236.
11.2. Prilog 2. Validirana Skala hedoničke vrijednosti okusa (engl. <i>Labeled Affective Magnitude scale</i> , LAM).....	237.
11.3. Prilog 3. Upitnik korišten za prikupljanje podataka .....	238.

## POKRATE I KRATICE KORIŠTENE U TEKSTU

ACCN1 ( <i>Amiloride sensitive cation channel No. 1</i> )	kationski kanal osjetljiv na amilorid
ACE2 ( <i>Angiotensin converting enzyme 2</i> )	angiotenzin konvertirajući enzim 2
ACTH ( <i>Adrenocorticotropic hormone</i> )	adrenalni kortikotropni hormon
a-EMR ( <i>Endothelial mineralocorticoid aldosterone receptor</i> )	aldosteronski endotelijalni mineralokortikoidni receptor
ANO2 ( <i>Anoctamine 2</i> )	anoktamin 2 ( kloridni kanal njušnih cilija)
BMI ( <i>Body mass index</i> )	indeks tjelesne mase
cAMP ( <i>Cyclic adenosin triphosphate</i> )	ciklički adenzin-mono-fosfat
CAR 4 ( <i>Extracellular carbon anhydrase</i> )	izvanstanični oblik ugljične anhidraze
CCK ( <i>Cholecystokinin</i> )	kolecistokinin
CD 36 ( <i>Fatty acid protein carrier No. 36</i> )	proteinski prijenosnik masnih kiselina 36
CNG ( <i>Cyclic nucleotide G</i> )	ciklički nukleotid G
CNS ( <i>Central nervous system</i> )	središnji živčani sustav
CO2 ( <i>Carbon dioxyde</i> )	ugljični dioksid
CRH ( <i>Corticotropin-reeasing hormone</i> )	hormon koji oslobađa kortikotropin
DHEA ( <i>Dehydroepiandrosterone</i> )	dehidroepiandrosteron
DHEAS ( <i>Dehydroepiandrosteron sulphate</i> )	dehidroepiandrosteron sulfat
DHT ( <i>Dihydrotestosterone</i> )	dihidrotestosteron
DRK ( <i>Delayed potassium channel invertor</i> )	odgođeni ispravljач kalijevih kanala

E2	( <i>Estradiol</i> )	estradiol
EE	( <i>Ethynil estradiole</i> )	etinil estradiol
EGF	( <i>Epithelial growth factor</i> )	epitelijalni čimbenik rasta
EnaC	( <i>Amiloride-sensitive epithelial sodium channel</i> )	kationski epitelni natrijev kanal osjetljiv na amilorid
FGF21	( <i>Fibroblast growth factor 21</i> )	fibroblastni čimbenik rasta 21
FSH	( <i>Follicle stimulating hormone</i> )	folikul-stimulirajući hormon
GABA	( <i>Gama amino butyric acid</i> )	gama amino maslačna kiselina
GnRH	( <i>Gonadotropin releasing hormone</i> )	hormon koji oslobađa gonadotropine
GDP	( <i>Gvanozine diphosphate</i> )	gvanozin-di-fosfat
GLP1	( <i>Glucagon like peptide 1</i> )	peptid sličan glukagonu 1
GPCR	( <i>G protein coupled receptors</i> )	receptor spregnut sa G-proteinom
GTP	( <i>Gvanozine triphosphate</i> )	gvanozin-tri-fosfat
Gα14	( <i>G protein photoreceptor subunit α</i> )	fotoreceptorska α-podjedinica G-proteina
HCl	( <i>Chloride acid</i> )	kloridna kiselina
HCN	( <i>Hyperpolarization activated cyclic nucleotide channel</i> )	ciklički nukleotidni kanal aktiviran hiperpolarizacijom
HNL	( <i>Hormone replacement therapy</i> )	hormonsko nadomjesno liječenje
IGF	( <i>Insuline like growth factor</i> )	čimbenik rasta sličan inzulinu
IP3	( <i>Inositol triphosphate</i> )	inozitol trifosfat
KCNK 3	( <i>Potassium two pore domain channel subfamily K member 3</i> )	kalijev kanal sa dvije pore

LDL	<i>(Low density lipoprotein)</i>	lipoprotein niske gustoće
LH	<i>(Luteinizing hormone)</i>	luteinizirajući hormon
MC	<i>(Menstrual cycle)</i>	menstruacijski ciklus
MHC	<i>(Major histocompatibility Complex)</i>	glavni sustav tkivne snošljivosti
MR	<i>(Magnetic resonance)</i>	magnetska rezonanca
NHE 1	<i>(Sodium-hydrogen antiporter 1)</i>	Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> izmjenjivački izoform
OHK	<i>(Oral contraception)</i>	oralna hormonska kontracepcija
P	<i>(Progesterone)</i>	progesteron
PCOS	<i>(Polycystic ovary syndrome)</i>	sindrom policističnih jajnika
PDD	<i>(Premenstrual dysphoric disorder)</i>	premenstruacijski disforični poremećaj
PET	<i>(Positron emission tomography)</i>	pozitronsko-emisijska tomografija
PIH	<i>(Prolactin inhibiting proteine)</i>	hormon koji inhibira prolaktin (dopamin)
PLC β2	<i>(Phospholipase C Beta 2)</i> <i>(1-Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate phosphodiesterase beta-2)</i>	fosfolipaza Cβ2
PKD2L1	<i>(Polycystic kidney disease 2-like1 protein)</i>	ionski kanal nalik policističnoj bolesti bubrega
PRL	<i>(Prolactine)</i>	prolaktin
PROP	<i>(Propilthyouracil)</i>	propiltiouracil
PTPRN2	<i>(Protein tyrosine phosphatase receptor type N polypeptide 2)</i>	receptor za protein tirozin fosfatazu tip N2
PYY	<i>(YY peptide)</i>	peptid YY
SAD	<i>(United States of America)</i>	Sjedinjene američke države
SHBG	<i>(Sex hormone binding globuline)</i>	globulin koji vezuje spolne hormone

SSRIs ( <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> )	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina
TasIr3 ( <i>Taste 1 receptor member 3</i> )	gen koji kodira T1R3 receptor
TDI ( <i>Threshold, Discrimination, Identification</i> )	ukupni zbroj sposobnosti osjeta njuha
TGF $\alpha$ i $\beta$ ( <i>Tumor growth factor <math>\alpha</math> and <math>\beta</math></i> )	tumorski čimbenik rasta $\alpha$ i $\beta$
TMC 4 ( <i>Transmembrane channel-like 4</i> )	o voltaži ovisni kloridni kanal 4
TNF ( <i>Tumor necrosis factor</i> )	tumorski čimbenik nekroze
TR ( <i>Taste receptor</i> )	okusni receptor
TRH ( <i>Thyreotropine releasing hormone</i> )	hormon koji oslobađa tireotropin
TRP ( <i>Transient receptor potential channels</i> )	kanal prolaznog receptorskog potencijala
TRP M5 ( <i>Transient receptor potential channel type M5</i> )	kanal prolaznog receptorskog potencijala tipa M5
VEGF ( <i>Vascular endothelial growth factor</i> )	krvožilni čimbenik rasta
VIP ( <i>Vasoactive intestinal peptide</i> )	vazoaktivni intestinalni peptid
5HT ( <i>5-hydroxytryptamine (serotonine)</i> )	5-hidroksi triptofan (serotonin)

## **1. UVOD**

Osjeti okusa i njuha imaju temeljnu ulogu u prehrani, osiguravanju tjelesnog integriteta, a utječu i na socijalno ponašanje ljudi (1). Kompleksno međudjelovanje osjetilnih sustava i hedonistički doživljaj hrane imaju važan utjecaj na izbor namirnica (2),(3). Njušne i okusne sposobnosti ljudi pod utjecajem su različitih čimbenika, pa tako i menstrualnog ciklusa (MC). Najvažniji modifikatori percepcije okusa i mirisa uključuju spol, dob, genetske čimbenike, etnicitet, tjelesnu uhranjenost, gladovanje, uporabu nekih lijekova, te hormonalne oscilacije, posebice one vezane uz trudnoću i MC (4),(5),(6). Osim na osjetne funkcije, spolni hormoni utječu i na spoznajne funkcije, osjećaje, raspoloženje te neverbalno ponašanje (7). Njuh i okus kemosenzorni su osjeti od vitalne važnosti za međudjelovanje čovjeka i njegovog okoliša (8). Osjet njuha u ljudi je nepravredno podcijenjen, iako u stvarnosti prenosi i procesira vrlo vrijedne informacije iz okoline, koje mogu imati temeljnu ulogu za prehranu, osjećaj sigurnosti i zadovoljstva, kao i općenitog blagostanja (9).

Utjecaj oscilacija hormona unutar MC, bilo izravno na apetit i izbor namirnica, bilo posredno, modifikacijom osjeta njuha i okusa, mogu imati dalekosežne učinke na zdravlje, a predstavljaju veliki izazov za mjerenje i istraživanje (10),(11).

Pandemija debljine usmjerila je interes znanosti prema poveznicama između osjetnih funkcija i izbora namirnica u prehrani. Starenje oštećuje kvalitetu svih osjetnih funkcija, pa tako i njušne i okusne sposobnosti. U posljednje vrijeme, tijekom pandemije COVID-19, i pojave masovnog prolaznog gubitka osjeta njuha i okusa tijekom infekcije virusom SARS-COV 2 (12)(13),(14)(15), globalno je porastao interes za istraživanje njušnih i okusnih funkcija u ljudi.

## 1.1. FIZIOLOGIJA MENSTRUACIJSKOG CIKLUSA

MC predstavlja kompleksnu sekvencu događaja orkestriranu hipotalamičkom sekrecijom hormona koji oslobađa gonadotropine (GnRH) i njegovim djelovanjem na prednji režanj hipofize, te kaskadno, sekrecijom hipofizarnih gonadotropina i njihovim učinkom na jajnike. I centralni i periferni živčani sustav utječu na djelovanje ovog, glavnog puta, preko različitih neurotransmitera, koji se u hipofizu prenose putem portalnog krvotoka. GnRH ima autokrine i parakrine funkcije po cijelom tijelu. Primjećeni su bihevioralni efekti u mozgu za nekoliko hipotalamičkih oslobađajućih hormona. Npr., TRH antagonizira sedacijski efekt mnogih lijekova

u pasa, a kod ljudi djeluje antidepresivno. GnRH potiče na razmnožavanje nekih životinjskih vrsta (16). GnRh je prisutan u neuralnom tkivu, kao i u tkivima koja nisu živčanog porijekla, a njegovi se receptori nalaze i u mnogim tkivima izvan hipofize (ovarij, placenta...). Iako je GnRH identičan u svih sisavaca, postoji i u životinja koje nisu sisavci, što ukazuje na njegovu evolucijsku starost od preko 500 milijuna godina (17),(18). Postoje tri podtipa GnRH, od kojih je podtip I uglavnom prisutan u hipotalamusu i pronalazi se samo u ljudi, dok je podtip II prisutan u jezgrama međumozga te ekstracerebralno u ljudi, kao i u brojnim drugim životinjskim vrstama. Uloga podtipa II u ljudi nije razjašnjena. Podtip III nalazi se u nekih riba i primitivnijih bića, kao što su neki beskralježnjaci (19).

Hipotalamički neuroendokrini čimbenici imaju aktivacijsko, pozitivno djelovanje na lučenje hipofiznih tropina. Izuzetak je lučenje prolaktina na koji hipotalamus djeluje inhibitorno, sekrecijom prolaktin-inhibirajućeg hormona (PiH), poznatijeg kao dopamin. Funkcije prolaktina u tijelu, izuzev laktogeneze, mnogobrojne su i još uvijek nedovoljno istražene. Poznato je da nastupom spolnog uzbuđenja i orgazma naglo rastu koncentracije prolaktina te ostaju na tom nivou barem još sat vremena (20). Za spužtanje koncentracije prolaktina potrebna je trajna sekrecija dopamina, posredovana inhibicijom aktivnosti adenilat ciklaze. Djelovanje suprotno dopaminu imaju TRH, vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), epidermalni faktor rasta (EGF), te djelimice GnRH. Na sekreciju prolaktina moćnu pozitivnu ulogu imaju estrogeni, serotonin i neuropeptid Y, dok inhibitorni, modulacijski učinak imaju endogeni opiodi (20).

Stanice koje stvaraju GnRH potječu iz olfaktornih regija. Migracijom tijekom embriogeneze ove stanice sele se uzduž moždanih živaca, povezujući nos i prednji dio mozga sa svojom primarnom lokacijom u arkuatnom nukleusu hipotalamusa (21). Zato je logično da u nekim patološkim stanjima, kao što je npr. Kallmann-ov sindrom, uz anosmiju nalazimo i deficit GnRH (izostala aksonalna olfaktorna i GnRH neuronalna migracija) (22), (23). Kao i njušni epitel u nosnoj šupljini, tako i GnRH neuroni imaju cilije. Njušno porijeklo i strukturalna sličnost nosnog epitela i GnRH neurona upućuju na evolucijski razvoj reprodukcijom pod utjecajem feromona (3), (24). Feromoni su hlapljive molekule sa svojstvom da ih luči jedna jedinka kako bi utjecala na druge pripadnike iste vrste. Poznato je kako mirisne supstance izolirane iz aksilarnog znoja žena u kasnoj folikularnoj fazi utječu na akceleraciju LH skoka u žena iz neposredne blizine, dok



sastojci iz kasne lutealne faze imaju suprotan učinak. Ovime se objašnjava sinkronizacija menstruacijskih ciklusa u žena koje žive zajedno (25).

GnRH neuroni u nukleusu arkuatusu predstavljaju jednu kompleksnu mrežu. Povezani su međusobno, kao i s mnoštvom drugih neurona, čime se ostvaruje kompleksna interakcija s neurotransmiterima, hormonima i čimbenicima rasta, koji svi zajedno utječu na moduliranje otpuštanja GnRH. Kontrola reprodukcije ovisi o konstantnoj pulsatilnosti otpuštanja GnRH, s uskim rasponom frekvencije i amplitude GnRH pulseva (26), što je dodatno regulirano pozitivnim i negativnim mehanizmima povratne sprege. Ovi signali, kao i informacije iz viših moždanih centara, modificiraju sekreciju GnRH preko cijelog niza neurotransmitera, primarno dopamina i epinefrina, ali također i serotonina i melatonina. Autokrini i parakrini međudjelovanja združeno čine nadzor nad sekrecijom prednje hipofize kompleksnijom od jednostavnog odgovora žlijezde na hipotalamičke faktore oslobađanja i mehanizme povratne sprege. Ova je kompleksna mreža modulirana posredstvom mreže čimbenika rasta (IGF-a, VEGF, EGF, TGF-alfa i beta, TNF, itd.), kao i posredstvom drugih supstanci koje ne djeluju u klasičnoj endokrinoj maniri, već na autokrino-parakrini način. U ove supstance ubrajamo interleukine, citokine, aktivin, inhibin, endoteline i druge peptide. Gonadotropini se luče na pulzatan način, a njihova frekvencija i amplituda variraju vezano uz fazu MC u kojoj se luče. Niže frekvencije pulsa GnRH favoriziraju lučenje FSH, a više LH. Pulsatilni obrazac poklapa se sa sličnim pulsevima sekrecije GnRH, ali je modulacija amplituda i frekvencija gonadotropinskih pulseva posljedica steroidnih mehanizama povratne sprege, kako na hipotalamus, tako i na hipofizu (26). Sekrecija FSH znatno je pod utjecajem regulacije aktivinom i inhibinom. Folistatin inhibira aktivin, a pojačava djelovanje inhibina. Unutar ovarijskog folikula, aktivin i inhibin upravljaju razvojem folikula modulirajući odgovor sloja teke i granulose na gonadotropine (20). U ranoj folikularnoj fazi MC stimulacija FSH-om spašava od apoptoze kohortu folikula, pogurujući ih do preantralnog stadija. Aromatizacija androgena teke u granulozu inducirana FSH-om rezultira stvaranjem estrogena. FSH i estrogen zajedno povećavaju broj FSH receptora na folikulima i stimuliraju proliferaciju stanica granulose. Koncentracije estrogena iz dominantnog folikula linearno rastu. Negativnom povratnom spregom ograničavaju dalje lučenje FSH. Usporedo s padom lučenja FSH, porast lučenja estrogena u središnjoj folikularnoj fazi započinje pozitivnu povratnu spregu za lučenje LH. U sredini MC pozitivno djelovanje estrogena dovodi do modifikacije u lučenju gonadotropina povećavajući bioaktivnost

i količinu FSH i LH (20). Koncentracije LH ravnomjerno rastu tijekom kasne folikularne faze stimulirajući proizvodnju androgena u teki, te optimizirajući konačno sazrijevanje i funkciju dominantnog folikula. Jedinstveni odgovor dominantnog folikula na FSH omogućuje mu iskorištavanje androgena kao supstrata za dalju aromatizaciju u estrogene. FSH inducira pojavu LH receptora na granulazi. U periovulatornom periodu proizvodnja estrogena postaje dostatnom za dostizanje i održavanje praga koncentracije estrogena nužnih za izazivanje LH skoka. Djelujući preko svojih receptora, LH započinje luteinizaciju i proces proizvodnje progesterona u sloju granulaze. Preovulatorni porast koncentracije progesterona potreban je za indukciju vrška FSH sredinom ciklusa i za olakšavanje mehanizma pozitivne povratne sprege estrogena (20). Sredinom ciklusa rastu lokalne i periferne koncentracije androgena stvorenih u teki ili u manjim, neuspješnim folikulima. LH skok inicira nastavak druge mejotičke diobe u oocitu, luteinizaciju granulaze, kao i sintezu progesterona i prostanglandina unutar folikula. Skok FSH pod utjecajem progesterona oslobađa oocitu kontakta sa folikulom. Također, konvertira plazminogen u proteolitički enzim plazmin i osigurava dovoljnu količinu LH receptora za nastavak normalne luteinske faze (20). Nakon ovulacije, slijedi nagla i potpuna luteinizacija s paralelnim snažnim porastom koncentracije progesterona. U prisutnosti estrogena, visoka koncentracija progesterona vrši negativnu povratnu spregu na sekreciju gonadotropina. Važna uloga progesterona je i usporavanje pulseva GnRH u kasnoj luteinskoj fazi, što potiče rast FSH nužnog za započinjanje novog ciklusa (27). Propast žutog tijela rezultira najnižim vrijednostima u koncentracijama cirkulirajućih estrogena, progesterona i inhibina.

## 1.2. ENDOKRINOLOŠKI STATUS ANOVULATORNIH I POSTMENOPAUZALNIH ŽENA, KORISNICA ORALNE KONTRACEPCIJE I MUŠKARACA

### 1.2.1. Anovulatorni ciklusi

Dok je kronična anovulacija sindrom sastavljen od brojnih endokrinoloških poremećaja, među zdravim, eumenoroičnim ženama povremeno se zamjećuju anovulatorni ciklusi kojima prethode i slijede uredni ovulatorni ciklusi (28), (29), (30). Iako su anovulatorni ciklusi češći u žena bližih menarhi i menopauzi, u rasponu između njih, prevalencija anovulatornih ciklusa nije poznata. Spontane periodične anovulacije klinički prolaze nezamijećeno, pa im se i stvarna učestalost ne

zna. Danas se ne zna zašto nastaju, no zna se da su učestalije na početku i završetku generativne dobi, točnije prije 20. i nakon 40. godine života (31). Pretpostavlja se da su koncentracije spolnih hormona tijekom anovulatornih ciklusa niže, nego li u regularno ovulatornih, ali još nije jasno da li anovulacija u tom slučaju predstavlja posljedicu hormonskog disbalansa iz prethodnog ciklusa, ili će se anovulacija u prethodnom ciklusu tek reflektirati u hormonskoj slici idućeg ciklusa (32). Selekcija dominantnog folikula događa se u ranoj fazi ciklusa, kada bi mogla biti pod utjecajem koncentracije hormona iz prethodnog ciklusa (33). Hormonski milje anovulatornog ciklusa nije jedinstven. Kao najznačajnija zajednička karakteristika nameću se niska razina progesterona koja je u ovulatorno vrijeme u anovulacijskim ciklusima niža od 15 nmol/l tj. niža od 5 ng/ml, ovisno o laboratorijskom standardu (20), te izostanak ovulacijskog LH skoka. Zamijećeno je da su sporadičnim anovulacijskim ciklusima sklonije mlađe, neudate žene koje nisu rađale, te žene koje imaju kraće ovulatorne cikluse (28),(34). Posebice su žene sa kratkim ciklusima sklone spontananim anovulacijama, koje se u njih nađu i u 10-30% ciklusa (35).

Američka Studija BioCycle (11), prospektivna kohortna studija rađena na 259 ispitanica u periodu 2005-2007. godine, nije uspjela dokazati povezanost anovulacije sa promijenjenim nivoima serumskih lipoproteina i kolesterola, što je bila polazišna hipoteza, no prikazala je kako čak i u urednim ovulatornim ciklusima žena sa spontananim periodičnim anovulacijama postoje niže vrijednosti progesterona, estradiola, LH i SHBG, dok su nađene povišene koncentracije FSH. Pretpostavlja se kako hipofize žena sklonih anovulaciji oslobađaju više FSH, u pokušaju da kompenziraju slabiji razvitak folikula i neadekvatnu estrogenu produkciju (28). Uz nižu produkciju estrogena, i sa njom povezanom anovulacijom, dovodi se u vezu i prehrana bogata vlaknima, a siromašna mastima (36). Prehrana bogata vlaknima smanjuje u crijevima aktivnost enzima beta-glukuronidaze, čime je smanjena crijevna apsorpcija estrogena u kolonu. Također, vlakna se u crijevima vezuju uz estrogene, čime pospješuju njegovu fekalnu ekskreciju. Smanjenjem koncentracije estrogena preko mehanizama povratne sprege dolazi do cijelog niza utjecaja na ostale hormone u menstrualnom ciklusu. Vlakna smanjuju i koncentracije LH i FSH, neovisno o njihovom utjecaju na estrogene (36). Ukupni dnevni unos masti, također, ima utjecaja na koncentraciju cirkulirajućih estrogena i njihovih urinarnih metabolita. U istraživanju Aubertin Lehundre i sur., žene koje su konzumirale više masnoća i manje vlakana imale su značajno više koncentracije urinarnog estriol-3-glukuronida (E3-3G), koji je pouzdan marker enterohepatičke cirkulacije te više koncentracije katehol-estrogena (36),(37),(38), (39). Iz ovih

rezultata moglo bi se zaključiti da prehrana bogata masnoćama ima učinak suprotan prehrani bogatoj vlaknima, da podiže i stabilizira koncentracije estrogena i njihovih metabolita te poništava moguće učinke vlakana na nastanak spontanih anovulacija (37),(38),(39).

Kronična anovulacija kompleksni je sindrom sastavljen od nekoliko udruženih kliničkih manifestacija: amenoreje ili neurednih MC, hiperandrogenemije i hiperinzulinizma, kojima su u konačnici pridruženi neplodnost, hirzutizam i pretilost. Događa se relativno često, u 4-6% žena u reproduktivnom periodu (40), (41). Kontinuiranim rastom folikula, autokrini i parakrini čimbenici koji se stvaraju u folikulu održavaju osjetljivost folikula na FSH, čime se omogućava promjena mikrookoliša kojim dominiraju androgeni u okoliš kojim dominiraju estrogeni. U ranoj folikularnoj fazi aktivin, kojega stvaraju nezreli folikuli granuloze, pojačava učinak FSH na aromatizaciju, kao i stvaranje FSH i LH receptora, uz istodobnu supresiju sinteze androgena u sloju teke. Ključ uspješne ovulacije i lutealne funkcije je postizanje centralne supresije FSH, uz istodobno lokalno pojačavanje djelovanja LH (42). Ovaj fino regulirani proces može biti narušen na više nivoa. Prvi je hipotalamički. Neurednost u GnRH pulsevima poklapa se s početkom i završetkom reproduktivne dobi, kada su i oba oblika anovulacije učestala. Također, u oba razdoblja, a posebno u juvenilnom, izraženi su i egzogeni izazovi kojima je zajednički nazivnik utjecaj na hipotalamus sa posljedičnim neadekvatnim lučenjem GnRH (psihološki i tjelesni stres, gladovanje, nagli gubitak težine, anorexia nervosa). Svi su ovi izazovi posredovani visokim lučenjem CRH kao odgovorom na stresore. CRH je moćan supresor lučenja GnRH, koje u konačnici može biti potpuno (amenoreja) ili djelomično (anovulacija) (43). Najčešći hipofizni uzrok anovulacije je hiperprolaktinemija. Povišenje koncentracije PRL dovodi do lepeze poremećaja, od insuficijencije lutealne faze, kao najblažeg poremećaja, pa sve do tvrdokorne amenoreje s kompletnom GnRH supresijom (43). Anovulatorne žene sa sindromom policističnih jajnika (PCOS) imaju visoki LH, kao i (uzročno) više frekvencije i amplitude GnRH pulseva u usporedbi sa zdravim ženama u središnjoj folikularnoj fazi. Kod njih je također suprimiran i centralni opioidni tonus, jer je primjećeno da ne reagiraju na nalokson (44). Pojačana pulsna sekrecija GnRH pripisuje se smanjenju hipotalamičke opioidne inhibicije, koja je zatvaranjem kruga uzrokovana kroničnim manjkom progesterona (45). Na ovarijalnom nivou anovulacija je povezana s neadekvatnom koncentracijom estrogena u dva slučaja. U prvom slučaju u završnici ciklusa koncentracije estrogena ne padaju ni dovoljno brzo ni dovoljno značajno da bi se povratnom spregom osigurao novi poticaj lučenju FSH, a time i zrenje novih folikula u idućem

ciklusu. Ova se situacija često otkriva u bolesti jetre, s nedovoljni uklanjanjem estrogena iz cirkulacije ili pak u raznih bolesti štitnjače, koje mogu biti i sasvim diskretne (20). Također, moguć je i doprinos estrogena ili njihovih prekursora izlučenih izvan jajnika, iz nadbubrežne žlijezde. U stanjima psihološkog i tjelesnog stresa, nadbubrežna žlijezda stvara značajne količine androstendiona, koji se u masnom tkivu konvertira u estrogene. Poznato je da se postotak konverzije progresivno povećava s ukupnim udjelom tjelesnog masnog tkiva (45). Ovo je samo jedna od poveznica između pretilosti i anovulacije. Udio pretilih žena u grupi anovulatornih je visok i kreće se od 35 do 60%. Također, debljina favorizira i hiperandrogenemiju, jer povišenjem koncentracije inzulina stimulira ovarijalnu produkciju androgena u stromi. Uz spomenutu perifernu aromatizaciju androgena u estrogene, debljina na pojavu anovulacije utječe i smanjenjem koncentracije globulina koji veže spolne hormone ( SHBG), čime u cirkulaciji rastu i koncentracije slobodnih spolnih hormona (46),(47). Druga mogućnost estrogenskog utjecaja na pojavu anovulacije jest nedovoljna produkcija estrogena sredinom ciklusa, kada je visoka koncentracija estrogena preduvjet za indukciju ovulatornog skoka u koncentraciji LH, što se najčešće viđa u perimenopauzi, kako u uredne menopauze, tako i u preuranjene, za koju nema nikakvih kliničkih signala (48),(49).

Kronična anovulacija kompleksno je stanje sa šarolikom uzročnom bazom i varijantama hormonskog statusa. Zanimljive su i opservacije o periodičnosti lučenja LH tijekom dana kod anovulatornih žena (50). Pubertetsko razdoblje u zdravih djevojčica odlikuje se periodičnošću sekrecije LH, dok tijekom adultnog perioda cirkadijalne varijacije prestaju. Anovulacija može biti praćena visokim ili normalnim (ili čak nižim) vrijednostima LH, a postoje i razlike u diurnalnim ritmovima lučenja ovog hormona između ovih skupina. Kod žena s visokim LH obično su pridruženo povišene i koncentracije androgena i estradiola, a najviše dnevne vrijednosti LH nalaze se u popodnevnim satima. Pulsevi LH su češći i veće su amplitude. Kod žena s urednim LH najviše su koncentracije ovog hormona zabilježene u ranim jutarnjim satima (50).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) skup je simptoma kojima je u podlozi perzistentna anovulacija, inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija i hiperandrogenemija. Sve ostale opisane manifestacije ovog sindroma kliničke su forme koje proizilaze iz ovih stanja. PCOS se odlikuje višim koncentracijama LH (viša frekvencija GnRH pulseva koju podupire i viša koncentracija

androgena) i nižim do normalnim koncentracijama FSH. Zamjećuje se i 50% pada u koncentraciji SHBG, kao i posljedično dvostruko povećanje koncentracije slobodnog testosterona (51). Androgeni se konvertiraju u 5-alfa-reducirane metabolite koji inhibiraju aromatazu i stvaranje estrogena u ovariju (52). Anovulacija je u PCOS funkcionalni ispad, pa su, u blažih oblika moguće povremene spontane ovulacije i trudnoće.

### 1.2.2. Postmenopauza

Postmenopauza je razdoblje koje nastupa kada je, nakon faze povremenih, pa zatim trajnih, anovulatornih ciklusa usljedila posljednja menstruacija, a folikularna aktivnost je trajno izgubljena. Najizrazitiji hormonski marker rane postmenopauze je visoka koncentracija FSH (10-20 puta više koncentracije), praćena zamjetnim, ali ne toliko visokim povećanjem koncentracije LH (trostruko više vrijednosti). Visoke koncentracije gonadotropina postižu svoje maksimalne vrijednosti 1-3 godine iza menopauze, nakon čega slijedi postupno, sporo opadanje njihovih vrijednosti prema seniju. Koncentracije FSH više su od koncentracija LH, zbog znatno kraćeg poluživota LH (20 minuta za LH, a 3-4 h FSH), te zbog nepostojanja specifičnog agonista za LH, dok ga FSH ima (inhibin) (53),(54). Androgeni su predominantni spolni hormoni u postmenopauzi. Najveći udio androstendiona, primarnog androgena menopauze, luči nadbubrežna žlijezda. Dehidroepiandrosteron (DHEA) i njegov sulfat (DHEAS), također se u visokim koncentracijama luče u vrijeme menopauze, ali njihova koncentracija rapidno opada sa starenjem (55),(56). Uskoro nakon menopauze ovarij luči primarno androstendion i u manjoj mjeri testosteron. Produkcija testosterona također opada starenjem, ali je ovarijalno lučenje testosterona u postmenopauzi izrazito i nadmašuje premenopauzalno jer ovarij na gonadotropinski poticaj reagira povećanom sintezom testosterona. Ova se sinteza događa u ovarijalnom germinativnom tkivu zaostalom nakon atrezije folikula jer stanice strome koje su mezenhimalnog porijekla nemaju sposobnost steroidogeneze (57).

Estron je primarni estrogen postmenopauze. U ranoj menopauzi koncentracije cirkulirajućeg estradiola kreću se oko 10-20 pg/ml, i uglavnom potječu iz androstendiona koji se periferno u masnom tkivu konvertira u estron, a ovaj u estradiol. Istodobno, koncentracije cirkulirajućeg estrona višestruko su veće (30-70 pg/ml) (58,59). Omjer estrogena i androgena u postmenopauzi

okreće se izrazito u korist androgena, pa je starenjem sve izrazitija androgenizacija žena, posebice u smislu hirzutizma i alopecije. Debljina koja je povezana sa starenjem ima vrlo važnu ulogu u odnosu snaga između androgena i estrogena u postmenopauzi. Naime, količina masnog tkiva moćno pozitivno utječe na koncentraciju cirkulirajućeg estradiola i estrona (60). U kasnoj postmenopauzi cirkulirajući androgeni gotovo u cijelosti potječu iz nadbubrežne žlijezde. Starenjem se opaža izrazitiji pad u koncentracijama DHEA i DHEAS, nešto blaži pad u koncentraciji testosterona, dok je koncentracija andostendiona i estrogena nastalih perifernom konverzijom trajna (54). Tek u kasnom seniju iscrpljena adrenalna produkcija prekursora estrogena pokazuje takav pad da koncentracije estrogena više ne zadovoljavaju metaboličke potrebe tkiva koja pokazuju sekundarne spolne karakteristike, radi kojih dolazi do njihove atrofije.

### 1.2.3. Oralna hormonska kontracepcija (OHK)

Kombinirana monofazna oralna kontracepcija uvodi u tijelo žene svakodnevno istu stabilnu koncentraciju egzogenih spolnih hormona: estrogena i gestagena. Tijekom prošlih desetljeća isprobavani su različiti modeli bifazičnih i višefazičnih kontraceptiva, u kojima se pokušavalo stvoriti obrazac koji bi što uspješnije imitirao hormonski profil urednog humanog menstrualnog ciklusa (61), (62). Prvenstveno, pokušalo se sa korištenjem manjih doza hormona nego li su standardne doze u klasičnoj OHK. Ipak, zbog povremeno niskih doza njihova je kontraceptivna učinkovitost upitna i manja od monofazičnih, pa se po smjernicama izvedenim iz Cochrane-ovih sustavnih pregleda ne preporučuju (61).

Postoje različite kombinacije monofazne OHK, kako generikom egzogenih steroida, tako i njihovim doziranjem. Svima je zajedničko sljedeće: kombinacija egzogenih steroida djeluje inhibicijom ovulacije kako na hipofizarnom, tako i na hipotalamičkom nivou. Vanjski estrogeni sprečavaju lučenje endogenog FSH, dok gestageni inhibiraju sekreciju LH. Primarni sastojak kontraceptivne tablete svakako su gestageni, koji uz inhibiciju ovulacije djeluju još i na atrofiju endometrija, gustoću i neprobojnost cervikalne sluzi, kao i na sekreciju i motilitet jajovoda (63). Progesteron ima nisku bioaktivnost i nisku učinkovitost pri oralnoj upotrebi. Uklanjanje C19 skupine s etisterona, da bi se dobio noretindron, mijenja androgeni učinak spoja u gestageni (64), (65). Svi gestageni dobiveni ovim putem iz testosterona nazivaju se 19-nor-testosteronima. Mana

im je što jednim dijelom ipak zadržavaju androgenizirajuća svojstva. Radi toga su stvoreni novi gestageni, izvedeni iz spirinolaktona i sličnih spojeva, koji nemaju nikakvih androgenih svojstava ili pak imaju i antiandrogena svojstva, što se široko primjenjuje u terapiji raznih poremećaja suviška androgena u žena (66). Širi utjecaj estrogena je sprečavanje neželjenog djelimičnog odbacivanja endometrija, kao i potenciranje uloge progesterona. Prisutnošću estrogena može se značajno smanjiti doza progesterona potrebna za supresiju LH. Ovu ulogu estrogeni ostvaruju povećavanjem broja progesteronskih receptora. Estradiol (E2) je najpotentniji prirodni estrogen, a u najvećoj mjeri sintetizira ga jajnik. Ipak, djelovanje estradiola značajno je oslabljeno oralnom aplikacijom. Dodavanjem etinilne grupe na C17 dobija se etinil-estradiol (EE), biološki mnogo potentnija supstanca s visokom oralnom aktivnošću. Dodatna prednost EE je ne-vezivanje na SHBG, čime je njegova nadmoć nad E2 još izrazitija (67), (65). Zbog dobro poznatih poveznica između estrogena i tromboembolijskih incidenata, i još ne sasvim razjašnjene poveznice između estrogena i nekih tumora, težište je već neko vrijeme na pronalasku niskodozažne estrogenske komponente kontraceptiva, koja bi zadržala svoju aktivnost, uz što manje nuspojave. Preporučena doza EE modernih kontraceptiva kreće se u rasponu 15-30 µg, a zapažene su izrazite individualne, kao i varijacije u metabolizmu EE unutar iste osobe, pa se doza treba pažljivo odabrati (68).

#### 1.2.4. Muškarci

Kao i kod žena, i u muškaraca hipotalamus pulsatilno luči GnRH u intervalima od 1-2 h. Pod utjecajem GhRH, hipofiza luči LH i FSH. Leydigove stanice testisa pod utjecajem LH produciraju testosteron (5-10 mg dnevno) (69). U nazočnosti testosterona FSH potiče Sertolijeve stanice na spermatogenezu. Muškarci luče 20-30 puta više testosterona od žena (70),(71). Koncentracije testosterona u muškaraca reproduktivne dobi pokazuju diurnalna kolebanja, s najvišim vrijednostima izjutra i najnižima navečer, pred spavanje, dok se ove fluktuacije u seniju gube. Opisivane su i cikličke i sezonske fluktuacije u koncentraciji testosterona, ali ovi izvještaji uglavnom nisu dokazani (70). Izvjesno je da koncentraciju testosterona snažno podiže vježbanje (72), a snižava tjelesna neaktivnost i debljina (73),(74),(75). Testosteron se sintetizira iz kolesterola preko više prekursora od kojih su najznačajniji DHEA i androstendion. Oko 4-8% testosterona pretvara se u ciljnim tkivima uz pomoć enzima 5 $\alpha$ -reduktaze u potentniji oblik



dihidrotestosteron (DHT). Testosteron i DHT imaju značajne metaboličke učinke, poput poticanja anabolizma bjelančevina i zadržavanja dušika, povećanja gustoće kostiju i mišićne mase ili moduliranja imunog sustava (76),(77). Testosteron povećava otpornost na stres, umanjujući osjećaj straha i zabrinutosti (78),(79). Prirodni je antidepresiv, no istodobno smanjuje empatiju i sposobnost razumijevanja drugih (80),(81). Testosteron se pretvara u estradiol, koji posreduje učinke testosterona na kosti i na mozak. U krvotoku se testosteron većinom veže za bjelančevine, oko 40% za SHBG i 58% za albumine, dok je oko 1–2% testosterona slobodno i biološki dostupno. Testosteron, DHT i estradiol mehanizmom negativne povratne sprege djeluju na hipotalamičko–hipofiznu os. Estradiol je u muškaraca glavni inhibitor stvaranja LH, dok produkciju FSH koče kako estradiol, tako i inhibin B, peptid kojeg stvaraju Sertolijeve stanice u testisu (69). Lučenje GnRH iz hipotalamusa i odgovor Leydigovih stanica na FSH i LH opadaju s godinama. Počevši otprilike od 30. godine, ukupni testosteron muškarca snižava se za 1% godišnje. U dobi od 70–80 godina muškarci imaju trećinu do polovicu koncentracije testosterona koja se pronalazi u dvadesetogodišnjaka (82). Također, koncentracija SHBG raste s dobi, što dodatno smanjuje količinu slobodnog i bioraspoloživog testosterona. FSH i LH starenjem u muškaraca ostaju u istoj koncentraciji ili bilježe sasvim blagi pad. Ove se promjene nazivaju i andropauzom, premda nema naglih hormonskih promjena, kakve se bilježe u menopauzi (82). Sniženje testosterona vjerojatno pridonosi gubitku mišićne mase, gustoće kostiju, gubitku libida i slabljenju kognitivnih funkcija (83), (84).

### 1.3.ANATOMSKO-FIZIOLOŠKE ODREDNICE NJUHA I OKUSA

#### 1.3.1. Njuh

##### 1.3.1.1. Funkcionalna anatomija osjeta njuha

Mirisi se zamjećuju u posebnom dijelu nosa koji se naziva temeljni olfaktorni epitel, a nalazi se na krovu nosne šupljine. Nosna šupljina obložena je sluznicom, na čijoj površini, u trepetiljkama (cilijama), završava oko milijun osjetnih neurona koji sadržavaju proteinske receptora za različite mirise. Prije nego što mirisna supstanca podraži njušnu stanicu, ona prvo mora ući u nosnu šupljinu, bilo kroz nosnice ili kroz nazofarinks te se otopiti u sluzi koja prekriva njušni epitel. Ova sluz razlikuje se od sluzi koja se nalazi u ostatku nosne šupljine, i luči se uglavnom iz

specijaliziranih Bowmannovih žlijezda (85),(86). Glavni sastojci ove sluzi su proteinski nosači koji prenose hidrofobne mirisne supstance do njušnih receptora (87), čimbenici rasta koji potiču mitozu i ostale procese vezane uz stanicu (88), različiti imunološki čimbenici (89) te biotransformirajući enzimi uključeni u uklanjanje mirisnih supstanci, uništavanje virusa i bakterija, degradaciju proupalnih peptida i toksičnih metabolita (90). Tijekom gutanja dolazi do podražaja prvog kranijalnog živca isparavanjima koje sadrže mirisne supstance. Ulaskom u nazofarinks ona podražuju kemoreceptore. Postoji 6 milijuna bipolarnih stanica mirisnih receptora čija se tijela, dendriti, i početni dijelovi aksona nalaze u njušnom neuroepitelu u krovu nosnih komora. Ovi su bipolarni receptorni neuroni posebni jer se mogu regenerirati iz bazalnih stanica ukoliko dođe do njihova oštećenja. Svaka od ovih stanica služi istodobno i kao receptor i kao neuron I reda, koji pruža akson direktno iz nosne šupljine u mozak, bez sinaptičkog uvezivanja s drugim neuronom (91).

1991. godine Linda Buck i Richard Axel otkrili su skupinu transmembranskih proteina za koje se vjeruje da su receptori za njih, kao i grupu gena zaduženih za njihovo kodiranje. Zbog tog otkrića nagrađeni su Nobelovom nagradom 2014. godine. „Super-obitelj“ gena koji kodiraju njušne receptore najveća je skupina gena u ljudskom genomu i sastoji se od oko 900 gena, od kojih je više od polovice izvan funkcije. Ljudski genom kodira oko 350 njušnih receptora, a uz to je još uključeno oko 500 pseudogena za njušne receptore (92). Moderna istraživanja ekspresije podgrupa ovih gena u nekim organima ili tkivima (npr. crijevu, spermijima, itd.) upućuju da bi osim njušne, ovi geni mogli imati i neke druge funkcije u tijelu, ali još nije izvjesno kakve, a nisu poznate ni specifične supstance koje ih aktiviraju (9),(93). Podraživanjem kemoreceptora za njih supstancama iz zraka generiraju se signali koji prenose i prerađuju mirisne informacije u olfaktornom bulbusu i olfaktornom korteksu velikog mozga. Pošto aferentne projekcije njušnog sustava zaobilaze thalamus, neki autori njušnu lukovicu nazivaju „talamusom njušnog sustava“(94). Središnji njušni putevi nalaze se u središnjem živčanom sustavu. Sastoje se od njušne lukovice, njušnog tračka (lat. *tractus olfactorius*) i bazalnog njušnog polja (lat. *area olfactoria basalis*). Njušna lukovica nalazi se na rešetkastoj ploči (lat. *lamina cribriformis*) etmoidne kosti. Njušni tračak povezuje je s višim moždanim strukturama. Donjim dijelom njušnog tračka prolaze mnoga centrifugalna vlakna kako bi došla do njušne lukovice. Njušna lukovica sastoji se od pet jasno definiranih slojeva stanica i vlakana koji joj daju slojevitost strukturu. Od površine prema unutra, to su sloj njušnog živca, glomerularni sloj, vanjski

pleksiformni sloj sa čupavim stanicama, sloj mitralnih stanica i sloj granularnih (zrnatih) stanica. Projekcije koje dolaze iz njušnog epitela formiraju živčani sloj na površini njušne lukovice. Ovi aksoni završavaju isključivo u mirisnim glomerulima koji se nalaze u glomerularnom sloju lukovice. Akson svakog mirisnog neurona ima sinapse sa samo jednim glomerulom. Završeci ovih aksona raspoređeni su tako da neuroni koji izražavaju isti podtip receptora ciljaju na nekoliko istih glomerula, tako da svaki glomerul prima samo jedan tip receptora (94). Akcijski potencijal nastao depolarizacijom neuronske membrane tijekom kationa kroz kationski kanal njušnog receptora putuje njušnim živcem do njušne lukovice. Vezom njušne lukovice preko njušnog tračka prepoznati miris putuje do „primarnog njušnog polja“ (piriformni korteks, olfaktorni nukleus i tuberkul, amigdala i entorinalni korteks) te „sekundarnog njušnog polja“ (hipokampus, hipotalamus, orbitofrontalni korteks i mali mozak), koji su zaslužni za integraciju njuha u raspoloženje, osjećaje, zadovoljstvo, pamćenje, i mnogo drugih procesa koji su pod kontrolom CNS-a (94),(95). Iako je njih jedinstven među svim osjetilima zbog direktnog slanja informacija u mozak, bez sinapsi u talamusu, povezivanje između primarnog (npr., entorinalnog) i sekundarnog (npr., orbitofrontalnog) olfaktornog korteksa je drugačije, i ostvaruje se preko dorzalnog medijalnog talamusa. Općenito, piriformni korteks kodira osjete višeg reda, kao što su npr. kvaliteta i identitet mirisa, te njegove poveznice sa poznatim mirisima, učenjem i prisjećanjem. U toj regiji također se koordiniraju združene informacije pristigle iz vizualnog i okusnog senzorijskog (94),(95). Vjeruje se da je odgovor na ugodne ili neugodne mirisne informacije povezane sa intenzivnim emocijama procesuiran preko amigdale, dok je uloga entorinalnog korteksa da prerađuje informacije blisko vezane uz učenje i pamćenje prije njihova ulaska u hipokampus (3),(96). Pretpostavlja se da multimodalna struktura, orbitofrontalni korteks, stvara kompleksni hedonistički doživljaj hrane kombinacijom ulaznih signala okusa, mirisa i teksture. Vezom njušne lukovice i limbičkih struktura arhencefalona generiraju se poveznice s pamćenjem, emocijama, motivacijom te nizom instiktivnih i automatskih obrazaca ponašanja. Suradnjom starijih moždanih struktura i viših moždanih centara, percepcija mirisa postaje kompleksna zahvaljujući pristupu memoriji o mirisima i pobuđivanju različitih emocija koje su od ranije povezane s određenim mirisima (97).

Njušni živac i vlakna prenose informaciju o mirisima iz perifernog njušnog sustava u središnji njušni sustav mozga prolaskom kroz rupičastu pločicu etmoidne kosti, priključujući se na olfaktorni bulbus, koji je dio limbičkog sustava. Mitralne i čupave stanice njušne lukovice

određuju intenzitet mirisa prema intervalima u kojima klasteri neurona „okidaju“. Ove stanice također opažaju razlike između sličnih mirisa te pohranjuju ove podatke za kasnije prepoznavanje. Mitralne stanice imaju rijetka okidanja i lako se inhibiraju susjednim stanicama. Za razliku od njih, čupave stanice imaju višu frekvenciju, i znatno se teže inhibiraju.

Olfaktorni korteks nalazi se u unku i sastoji se od piriformnog korteksa (stražnji orbitofrontalni korteks), amigdala, njušne kvržice i parahipokampalnog girusa. Njušna kvržica struktura je od posebnog značaja jer iz nje polaze veze s amigdalom, talamusom, hipotalamusom, hipokampusom, moždanim deblom, mrežnicom i slušnim korteksom. Pojednostavljeno, njušna kvržica ima ulogu provjere da njušni signali proizilaze iz stvarnog mirisa, a ne zbog iritacije. Ona regulira motoričko ponašanje (primarno socijalno i stereotipično) koje je uvjetovano mirisima, integrira zvučne i njušne signale te igra ulogu u odašiljanju signala prema centrima za nagrađivanje (što je izuzetno značajno za nastanak ovisnosti) (98), (99), (100). U amigdali se mirisi povezuju s nazivima i razaznaju se njihove razlike (101),(102). Amigdala procesira feromone (spolno pobuđujuće supstance unutar iste vrste), alomone (unutar različitih vrsta) i kairomone (pobuđujuće supstance različitih vrsta bez spolne uloge; na primjer u lovu – “odašiljač” je ozlijeđen, što je u korist primatelju, predatoru). Evolucijskim razvojem ovi su procesi od sekundarne važnosti za čovjeka i perceptivnost na njih je zamrla. Zato prolaze nezamijećeni u ljudskoj interakciji (103). Alomoni uključuju mirise cvijeća, prirodne herbicide i toksične biljne supstance. Za njih je u sisavaca odgovoran poglavito vomeronazalni organ koji je u čovjeka zakržljao (104). *Stria terminalis* predstavlja informacijski put između amigdale i hipotalamusa. Lezije ovoga puta dovode do spolne konfuzije i nezrelosti. Ista struktura, poveznicom sa septalnim poljem, utječe na osjećaj seksualnog zadovoljstva (105),(106). Mitralni pulsevi prema hipotalamusu potiču i/ili inhibiraju prehranu, dok dodatni pulsevi njušne lukovice reguliraju reproduktivne, i uz miris vezane, refleksne procese. Hipokampus dobiva skoro sve informacije iz amigdale (direktno, ili preko *Strije terminalis*), stvara nove i priziva već pohranjene informacije. Slično tome, parahipokampus dešifrira, prepoznaje i kontekstualizira scene. Može se reći da je parahipokampus sjedište njušne topografske mape (107). Orbitofrontalni korteks je preko *gyrus cinguli* i septalnih područja povezan s limbičkim sustavom, a predstavlja centar emocija, nagrađivanja i odlučivanja. Prednja njušna jezgra predstavlja memorijsko čvorište za mirise te unakrsno provodi signale između njušne lukovice i piriformnog korteksa (108),(109). Ljudima i drugim sisavcima teško je zasebno prepoznati

mirise koji su pomiješani, iako ih lako razaznaju kada se prezentiraju odvojeno, zato što svaki senzorni neuron može biti pobuđen cijelim nizom mirisnih komponenti složenih mirisa (110), (111). Ipak, moguća je njušna adaptacija povratnom informacijom njušnog korteksa na njušnu lukovicu (112) i na taj se način suprimiraju poznati okolišni mirisi kako bismo se mogli koncentrirati na novi miris koji se pojavio. Na primjer zamijetit ćemo miris mokrog psa koji ulazi u kuhinju koja već miriše na kavu i kolače (113),(114).

#### 1.3.1.2. Trigeminalni put

Kemosenzorni signali prenose se njušnim i trigeminalnim živcem. Završeci *n. trigeminusa* u nosu prva su linija obrane od štetnih supstanci iz zraka. Nociceptivni neuroni trigeminalnog živca aktiviraju se zagađivačima iz zraka i drugim iritirajućim supstancama, kao što su amonijak, etanol i drugi alkoholi, octena kiselina CO<sub>2</sub>, mentol kapsacin, itd. Trigeminalni „odgovor“ na ove supstance podrazumijeva refleksni osjet boli, iritacije te kihanje, salivaciju, suženje očiju i razvoj nosne vazodilatacije, koja će izazvati blokadu dišnog puta i zapriječiti ulaz štetnim supstancama (9).

#### 1.3.1.3. Fiziologija osjeta njuha

Kako dolazi do percepcije osjeta njuha? Molekule mirisnih supstanci isparavaju i putuju zrakom do nosnica. Obično se mirisi susreću s trepetiljkama (lat. *ciliae*) osjetilnih neurona koje su uronjene u sloj sluzi (93). Osjetilni receptori njuha, (kemoreceptori), nalaze se u njušnom epitelu visoko u nosnoj šupljini (115). Njušni epitel sastoji se od osjetilnih neurona, od kojih svaki sadržava osjetne stanice (glavnu ciliju), potporne stanice i bazalne stanice (93). Bazalne stanice stvaraju nove receptorske stanice svakih mjesec ili dva, kako bi nadomjestile neurone koji propadaju zbog izlaganja okolišu. Potporne stanice su epitelne stanice bogate enzimima koje oksidiraju hidrofobne hlapljive odoranse, čime te molekule čine manje topljivima u lipidima i tako onemogućavaju njihov prolaz kroz membrane i ulazak u mozak (116). Njušni epitel je mjesto u kojemu se nalaze neuroni koji su sposobni detektirati tisuće različitih mirisa. Nakon što se molekule mirisa otope u sluznici, one se vežu za receptore na cilijama (93). Vezivanjem mirisne supstance za receptor mijenja se njegov trodimenzionalni konformacijski oblik, čime dolazi do aktivacije G-proteina. Nakon aktivacije, G-protein nizom kaskadnih promjena, preko

vezivanja GTP-a i otpuštanja GDP-a, aktivira mehanizam adenilat ciklaze koji se nalazi unutar plazmetske membrane cilija. Adenilat-ciklaza katalizira pretvorbu ATP-a u ciklički adenozin monofosfat (cAMP). Porast koncentracije cAMP-a u njušnim cilijama aktivira otvaranje kanala ovisnih o cikličkim nukleotidima (eng. *cyclic nucleotide gated channels*, CNG) što dovodi do porasta unutarstanične koncentracije kationa, uključujući i ione kalcija te dolazi do depolarizacije membrane, čime započinje odašiljanje akcijskog potencijala (117). Njušni neuroni sadržavaju visoku koncentraciju iona klorida unutar stanice, s gradijentom iz unutrašnjosti stanice prema van. Porast koncentracije  $Ca^{2+}$  aktivira kloridni kanal cilija (anoktamin 2 - ANO2) (113) čime se postiže depolarizacija stanice. Aktivacija nekoliko desetaka kanala dovodi membranu do praga za stvaranje akcijskog potencijala (118),(119). Tri molekule cAMP-a potrebne su da se otvori jedan kanal, ali tisuće iona mogu kroz njega proći kroz membranu. Postoji mogućnost da samo jedna molekula mirisne supstance proizvede mjerljivi električni potencijal u njušnom senzornom neuronu. Također, moguće je i da aktivacija nekoliko kanala dovede membranu do praga za stvaranje akcijskog potencijala. Teoretski, moguće je da prag detekcije mirisa bude samo jedna molekula (120). Tok kationa kroz kationski kanal uzrokuje depolarizaciju neuronske membrane i tako započinje odašiljanje akcijskog potencijala. Taj akcijski potencijal udružen s akcijskim potencijalima drugih njušnih neurona dovodi do svjesnog opažanja, odnosno percepcije mirisa (92). Mnoge su spoznaje o fiziologiji njuha dobivene indirektno, proučavanjem posljedica u ljudi koji imaju neki oblik njušne disfunkcije. Njušna disfunkcija može biti potpuna ili djelomična. Najčešće se nalazi u prolaznom obliku, na primjer kod virusnih infekcija. Kod oštećenja njušne lukovice, tračka i primarnog korteksa (Brodmanovo polje 34) nastaje anosmija na zahvaćenoj strani. Iritirajuće lezije unosa dovode do njušnih halucinacija. Oštećenja njušnih struktura mogu nastati zbog trauma, tumora, inhalacije toksičnih supstanci, infekcija, ali i neurodegenerativnih bolesti, kao što su npr. Alzheimerova ili Parkinsonova bolest. Virusne infekcije najčešće izazivaju hiposmiju ili anosmiju, koje mogu biti prolazne ili trajne, ovisno o stupnju oštećenja njušnog epitela ili moždanih struktura. Tipični uzročnici su razni virusi koji izazivaju običnu prehladu, virus influenze, hepatitisa, herpesa i COVID-19 (121). Njušni sustav može oštetiti i trajna ekspozicija herbicidima, pesticidima, organskim otapalima i teškim metalima (kadmij, krom, nikal i mangan) koji djeluju dvojako; oštećuju njušni epitel i olfaktorne moždane strukture (122),(123).

### 1.3.2. Okus

Osjet okusa obuhvaća pet različitih osnovnih okusa: slatko, slano, kiselo, gorko i umami, a u posljednje vrijeme istraživanja pokazuju da postoji i zaseban okus masti. Receptori okusa nisu istraženi opširno kao receptori mirisa, zbog čega o nekim mehanizmima za sada postoje samo pretpostavke. Slatko, gorko i umami opažaju se preko receptora koji imaju male strukturne razlike i pripadaju skupini G proteina, dok se podražaji za slani i kiseli okus prenose izravnim dodiranjem molekula s različitim ionskim kanalima (124). Molekule koje osjećamo okusom nazivaju se gustansi. Gustansi iz pet skupina okusa pokazuju znatne strukturne molekularne razlike, a razlike u njihovoj specifičnosti prisutne su i zbog razlike u biokemijskim mehanizmima kojima djeluju.

#### 1.3.2.1. Funkcionalna anatomija osjeta okusa

Osjetilo okusa nalazi se dominantno na površini jezika, koja je prekrivena tvorbama koje se nazivaju okusne papile i sadržavaju okusne pupoljke. Osim na jeziku, papile nalazimo i na mekom nepcu, nepčanoj resici i jednjaku. Svaki okusni pupoljak ima oko 150 osjetnih stanica čije mikrolesice sadržavaju okusne receptore. Mikrolesice slobodno strše u usnu šupljinu i dolaze u kontakt sa okusnim supstancama, tj. gustansima. Bazalna površina okusnih stanica povezana je sa živčanim vlaknima koja vode električne podražaje u mozak (92). Među ljudima postoje velike razlike u interpretaciji okusa, to jest, okus je na neki način subjektivan doživljaj. Ugrubo, populacija se dijeli na ljude koji okuse osjećaju intenzivno, srednje intenzivno te slabo ili nikako. Rezultati nekih istraživanja pokazuju da oko 25% populacije okuse osjeća intenzivno. U ovoj skupini više je ženskih osoba nego muških (92). Polovica populacije okuse osjeća srednje intenzivno, a preostalih 25% slabo ili nikako. Osobe koje intenzivno osjećaju okuse imaju pojačan okus gorkoga te je manje vjerojatno da će gorke okuse alkohola i kofeinskih napitaka smatrati ugodnima. Iako je ova podjela najviše usmjerena na okus gorkoga, isto vrijedi i za ostale okuse (125).

Receptorske stanice okusa organizirane su u okusne pupoljke. Okusni pupoljci su polarizirane strukture s uskim apikalnim otvorom koji se naziva okusna pora i bazolateralnim sinapsama s aferentnim živčanim vlaknima. Kemijska detekcija podražaja odvija se u

specijaliziranim epitelnim stanicama receptora okusa (eng. *taste receptor cells, TRCs*). Kod kralježnjaka, okusne receptorske stanice najčešće se nalaze u okusnim pupoljcima koje čine ovalni skupovi od 50 do 100 stanica. Ti su pupoljci uklopljeni u jezični epitel i smješteni su unutar papila (124). Razlikuju se četiri vrste papila: nitaste (filliformne), okružene (circumvallatae), gljivaste (fungiformne) i listaste (foliatae). Okusni pupoljci na prednje dvije trećine jezika nalaze se u gljivastim papilama. One su raspršene između nitastih papila koje se nalaze na površini jezika i ne sudjeluju u percepciji okusa. Veličina, oblik i broj gljivastih papila varira. Gljivaste papile obično sadržavaju dva do četiri okusna pupoljka (124). Okružene papile nalaze se na dorzalnoj površini jezika na spoju usne i ždrijelne šupljine. Ima ih od 8 do 12, a svaka se sastoji od središnje papile koja je okružena rascjepom u čijem se epitelu nalaze okusni pupoljci. Jedna listasta papila na svakoj strani jezika pojavljuje se kao niz rascjepa duž lateralnog ruba. Svaka se papila sastoji od 2 do 9 rascjepa, a najčešće ih je pet (92). Okusni pupoljci se sastoje od četiri tipa stanica, a to su potporne stanice koje obavljaju glijalne funkcije, receptorske stanice (koje imaju receptore koji vežu G-protein za gorko, slatko i umami), presinaptičke stanice (koje nemaju receptore okusa koji vežu G-protein, ali imaju kanale koji provode kiseline i imaju ulogu u detekciji kiselih podražaja), dok su posljednji tip bazalne stanice koje su progenitorne. Okusne stanice se protežu od bazalne lamine do površine epitela. Apikalni krajevi ovih stanica pokriveni su mikrovilima različite duljine koje se pružaju do okusnih pora (lat. *porus gustatorius*). Pora formira džep kroz koji slina, s otopljenim tvarima iz hrane, dolazi do apikalne površine stanica u okusnim pupoljcima. Svaki okusni pupoljak inerviran je s više od jednog aferentnog vlakna, a jedno vlakno može inervirati više okusnih pupoljaka (124). Senzorna vlakna iz okusnih pupoljaka putuju u 7., 9. i 10. moždani živac. Vlakna *chordae tympani*, 7. moždanog živca (*n. facialis*), inerviraju okusne pupoljke na prednjem dijelu jezika, unutar gljivastih i prednjih listastih papila (118). Veliki površinski petrozni živac, također grana sedmog živca, inervira okusne pupoljke na mekom nepcu (124). Jezična grana 9. moždanog živca (*n. glossopharyngeus*) inervira okusne pupoljke unutar okruženih papila i stražnjih listastih papila, dok gornja grkljanska grana lutajućeg moždanog živca (*n. vagus*) inervira okusne pupoljke nepčane resice i jednjaka. Ovi živci prenose informacije o okusu, kako do okusnih područja u moždanom deblu, tako i do krugova koji su uključeni u oralno-motorne reflekse (118). Okusne stanice sinaptički se vežu sa senzornim neuronima *chordae tympani* i površnim petroznim granama *n. facijalisa*, jezičnim ogrankom glosofaringealnog živca i gornjim laringealnim



ograncima *n. vagusa* (10. moždani živac). Centralni aksoni ovih primarnih senzornih živaca projiciraju se u rostralne i lateralne regije jezgri *tractusa solitariusa* u produženoj moždini, koji se još naziva i okusnom jezgrom kompleksa solitarnog trakta. Aksoni iz rostralnog (okusnog) dijela solitarne jezgre projiciraju se u ventralno-posteriorni kompleks talamusa, gdje završavaju u medijalnoj polovici ventralne stražnje medijalne jezgre. Ova jezgra projicira se nadalje do nekoliko regija neokorteksa, poglavito u čeonu operkulum i inzulu, koje zajedno predstavljaju primarni okusni korteks (126),(127). Električna stimulacija inzule u ljudi izaziva okusne senzacije. Okusne se informacije iz operkuluma i inzule prenose u orbitofrontalni korteks, koji predstavlja sekundarni okusni korteks. Oko 8% neurona u orbitofrontalnom korteksu odgovorno je za percepciju okusa (128), a neki su specijalizirani za pojedine okuse (129). Pokusima na majmunima dokazano je da orbitofrontalni neuroni gube svoju reaktivnost kod stanja sitosti u životinje (130). Neuroni u orbitofrontalnom korteksu ulaze u aktivnu interakciju s vidnim i olfaktornim stimulusima u otvarivanju kompletnog hedonističkog doživljaja. Izvještaji o pacijentima s moždanim lezijama u ovim područjima donijeli su zanimljive spoznaje: oštećenja rostralnih dijelova inzule stvaraju smetnje u percepciji osjeta okusa, dok oštećenja inzularnog korteksa stvaraju teškoće u prepoznavanju okusa te u ocjeni njegova intenziteta (131). Oštećenja u području operkuluma stvaraju osjete neugodnog okusa (132).

#### 1.3.2.2. Fiziologija osjeta okusa

Put osjeta okusa nije u potpunosti objašnjen, ali je postignut velik napredak u otkrivanju ključnih komponenti kaskade prijenosa informacija. Prvi receptori koji vežu G-protein identificirani su 1999. godine, a danas se nazivaju T1R1 i T1R2 i različito su raspoređeni. Razlike u distribuciji ovih receptora, kao i različiti obrasci njihove forme naglašavaju funkcionalnu i molekularnu složenost prijenosa osjeta okusa i razumijevanja različitih signalnih kaskada (118). Pored T1R1 i T1R2, otkriven je i gen koji kodira trećeg člana obitelji - T1R3. T1R su različito raspodijeljeni u okusnom epitelu: T1R1 i T1R2 izraženi su u posebnim populacijama stanica okusnih receptora (T1R1 nalazi se pretežno na prednjem dijelu jezika, a T1R2 na stražnjem.) Uvijek su izraženi zajedno sa T1R3, što upućuje na različite funkcije T1R1 i T1R2 (133).

#### 1.3.2.2.1. Slatko, gorko i umami

Svi ovi okusi opažaju se putem receptora koji vežu G-protein. Detalji vezani uz fiziologiju ovih okusa dugo su bili nepristupačni zbog nedostupnosti okusnih receptora i manjka visokoafinitetnih liganada specifičnih za njihove receptore (118,119). Slatko, gorko i umami podražaji provode se signalnim kaskadama povezanim s G-proteinima. Gorki spojevi obično se detektiraju u znatno nižim koncentracijama nego slatko i umami (6).

Prva heterotrimerna podjedinica G-proteina uključena u proces percpecije okusa je  $\alpha$ -gustducin. Ta je podjedinica klonirana iz okusnog tkiva i izražena je u oko 25-30% okusnih receptorskih stanica okruženih, listastih i gljivastih papila (118). Transducin, fotoreceptorska  $\alpha$ -podjedinica G-proteina ( $G\alpha 14$ ), također je izražena u okusnim stanicama i blisko je povezana sa  $\alpha$ -gustducinom. U stanici okusnog receptora  $\alpha$ -gustducin povezan je sa  $\beta$  i  $\gamma$  podjedinicama G-proteina,  $G\beta 3$  i  $G\gamma 13$ . Ove podjedinice aktiviraju efektorski enzim fosfolipazu C- $\beta 2$  (PLC $\beta 2$ ) koja proizvodi druge glasnike, IP3 i diacilglicerol cjepanjem membranskog fosfolipida fosfatidilinozitol-4,5- bisfosfata (118). U mnogim stanicama signaliziranje putem fosfoinozitida dovodi do porasta unutarstanične koncentracije kalcija. Oslobođanjem kalcija iz unutarstaničnih zaliha slijedi otvaranje ili zatvaranje IP3-ovisnih kanala u endoplazmatskom retikulumu. Još uvijek nedovoljno dobro poznatu ulogu u prijenosu impulsa za slatki, gorki i umami okus imaju i tzv. TRP kanali – kanali prolaznog receptorskog potencijala tipa M5 (eng. *transient receptor potential channels*;TRPM5), koji su nužni za uredno opažanje slatkog, gorkog i umami okusa, kao i cAMP, koji je vjerojatno uključen kao posrednik prilagodbe u prijenosu signala za ove okuse (118). U okusnom sustavu naglašena je regionalizacija osjetljivosti, koja je u skladu sa opažanjem kako su okusni receptori i unutarstanične signalne komponente različito lokalizirane duž okusnog epitela. Naime,  $\alpha$ -gustducin je izražen samo u dijelu okusnih stanica, dok se  $G\alpha 14$  najvećim dijelom nalazi na stražnjem dijelu jezika. T1R1, T1R2 i T2R također su različito raspoređeni, što upućuje na funkcionalnu i molekularnu složenost prijenosa i razumijevanja različitih signalnih kaskada u okusnom sustavu (118). T1R1 i T1R2 uvijek su izraženi zajedno sa T1R3. Na animalnom (mišjem) modelu utvrđeno je kako TAS1R3 gen koji kodira T1R3 može mutirati u varijantu koja posjeduje smanjenu osjetljivost na slatke spojeve, uključujući prirodne šećere, saharin, kao i neka druga sladila. Identifikacija TAS1R3 kao gena osjetljivog na saharin uputila je na to da bi T1R-ovi mogli biti odgovorni za okus slatkog. T1R funkcioniraju kao

heteromerni receptori (najvjerojatnije dimeri), a kombinacijom T1R2 i T1R3 nastaje receptor za spojeve slatkog okusa, kao što su šećeri, zaslađivači i neke D-aminokiseline (118).

Obitelj receptora koja je zadužena za detekciju gorkih okusa su okusni receptori tipa 2 (T2R). Gorki gustansi strukturno su raznoliki. Uključuju ione, peptide, alkaloidne, polifenole, glukozinolate, itd., što upućuje na višestruke receptore i/ili puteve detektiranja. Ključnu ulogu u otkrivanju gorkih spojeva imaju GPCR receptori (engl. *G protein-coupled receptors*; Receptori spregnuti s G-proteinom), koji su odgovorni za organiziranje transdukcije i kontrolu unutarstaničnih aktivnosti (118). GPCR receptori, poznati i kao receptori sa sedam transmembranskih domena, (receptori 7 TM), tvore veliku grupu proteina razvijenu tijekom evolucije eukariotskih stanica. Predstavljaju receptore stanične površine koji reagiraju na molekule izvan stanice pobuđujući aktivnosti unutar stanice. Kroz staničnu membranu prolaze sedam puta, a ligandi se vežu na njihov vanjski N-terminalni krak. Ligandi su raznorodni i to mogu biti mirisne supstance, gustansi, feromoni, hormoni, neurotransmiteri, itd. Transdukcijски putevi GPCR-a uključuju put signala vezan uz cAMP i uz fosfatidil inozitol (118). T2R obitelj sadrži oko 30 GPCR receptora čiji su geni (TAS2R) prvi identificirani na temelju njihove blizine genskim lokusima odgovornim za gorak okus. Često su izdvojeni kao posebna grupa GPCR receptora zato što se razlikuju od T1R, ali imaju i neke slične strukture. Ovi receptori pripadaju skupini A GPCR receptora i čine drugu po veličinu osjetilnu GPCR obitelj, nakon njušne GCPR obitelji (133).

Ljudski receptori umami okusa reagiraju na L-glutamat i u manjoj mjeri na L-aspartat. Struktura ovih receptora identična je kao i kod receptora za slatko. Vežanje L-glutamata odvija se na umami-specifičnoj podjedinici T1R. T1R1/T1R3 su primarni receptori umami okusa, iako postoje još neki okusni receptori za L-glutamat (134).

#### 1.3.2.2.2. Slano i kiselo

Prijenos podražaja za opažanje slanog, a vjerojatno i nekih kiselih i gorkih okusa rezultat je izravne interakcije određenih molekula sa specifičnim ionskim kanalima koji se nalaze u apikalnim membranama stanica (124). Neke soli, kao što su NaCl i KCl mogu izazvati percepciju slanog okusa. Najmanje dva različita molekulska mehanizma posreduju u okusu soli

kod sisavaca. Jedan je  $\text{Na}^+$  specifičan, dok drugi odgovara na sve slane podražaje (124). Mehanizam za prijenos podražaja natrijevih soli uključuje prolazak natrija kroz kationske natrijeve kanale osjetljive na amilorid<sup>4</sup> (engl. *amiloride-sensitive epithelial sodium channels*; ENaC) (118,124). ENaC je heteromer (najvjerojatnije trimer), koji se sastoji od  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  podjedinica, a one su smještene na apikalnoj membrani stanice okusnog receptora. Ovi kanali sastoje se od dvije transmembranske podjedinice povezane izvanstaničnom petljom. Nisu osjetljivi na napon i selektivni su za  $\text{Na}^+$  ione. Važna uloga ENaC je regulacija toka iona natrija kroz epitele raznih tkiva, a sudjeluju i u održavanju homeostaze soli i vode u bubrezima (118). Natrij -specifična komponenta okusa soli može se blokirati pomoću amilorida u niskim koncentracijama. Ovaj mehanizam nedavno je potvrđen demonstracijom na miševima kojima je nedostajala ENaC  $\alpha$  podjedinica. U okusnim pupoljcima ovih miševa zamijećeno je slabije opažanje  $\text{Na}^+$  specifičnog slanog okusa (118). Mehanizam za kalijeve soli je sličan. Put za prijenos nekih kiselih i gorkih podražaja uključuje blokiranje apikalnih kalijevih kanala ovisnih o naponu. U mirovanju postoji diskretna struja kalijevih iona iz unutrašnjosti stanice prema van. Protoni dospjeli od kiselih podražaja (npr. HCl) blokiraju struju kalijevih iona i depolariziraju stanicu (118).

Kiseli je okus funkcija kiselosti otopina i ovisi najviše o koncentraciji protona, a manje o vrsti aniona. Predloženo je nekoliko mehanizama za posredovanje kiselog okusa, uključujući i otvaranje ionskih kanala ovisno o protonima ili pH, izravan tok protona kroz ionske kanale ili unutarstanično zakiseljavanje ionskih kanala (118). Najvažniji za podražaj kiselog je proton ( $\text{H}^+$  odnosno hidronijev ion  $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ), koji djeluje na različite načine, ovisno o izvoru. Slabe organske kiseline najvjerojatnije prolaze kroz plazmatske mebrane kao neutralne molekule, a njihova disocijacija unutar citoplazme uzrokuje unutarstanično zakiseljavanje. Točan mehanizam još nije poznat, ali je zakiseljavanje najvjerojatnije rezultat stanične depolarizacije koja nastaje zbog inhibicije kalijevih kanala ili aktivacije nekih drugih kationskih kanala (118). Protoni jakih kiselina, koje su potpuno disocirane u izvanstaničnim otopinama, ulaze u stanice okusnih receptora kroz kanale plazmatskih membrana. Ovaj tok protona može istovremeno uzrokovati početnu depolarizaciju okusne stanice, kao i doprinijeti unutarstaničnom zakiseljavanju drugih proteina, uključujući i ionske kanale. Kanali i transporteri koji su predloženi kao receptori kiselog okusa su: kationski kanal osjetljiv na amilorid (engl. *amiloride-sensitive cation channel 1*; ACCN1); ciklički nukleotidni kanal aktiviran hiperpolarizacijom (engl. *hyperpolarization-*

*activated cyclic nucleotide-gated channel 1*; HCN1) i HCN4, zatim kalijev kanal s dvije pore (engl. *the two-pore potassium channel*; KCNK3 TASK-1) i izmjenjivački izoform  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (engl. *Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 1*; NHE-1) (118). Smatra se da izvanstanični izo-oblik ugljične anhidraze, CAR4, ima ulogu u prijenosu neuobičajenog kiselog podražaja, onog koji dolazi od plinovitog  $\text{CO}_2$ , ali CAR4 najvjerojatnije ima ulogu u katalizi  $\text{CO}_2$ , pri čemu se otpuštaju protoni koji onda zakiseljavaju okusnu stanicu (118).

#### 1.3.2.2.3. Okus masti

U posljednje vrijeme, istraživanja pokazuju postojanje još jednog, šestog okusa, a to je okus masti, koji se percipira u unutrašnjosti usne šupljine. Neke molekule koje doprinose percepciji okusa masti pripadaju skupini GPCR receptora, dok neke ne pripadaju. Pretpostavlja se da molekule koje se nalaze u usnoj šupljini pripadaju skupini "odgođenih ispravljača" kalijevih kanala (engl. - *delayed rectifying K<sup>+</sup> channels*; DRK). Identificirani su u okusnim pupoljcima glodavaca, dok kod ljudi još nisu dokazani (134). Nalaze se unutar apikalne membrane jezičnih okusnih stanica, što omogućava protok iona kalija u izvanstanični prostor, a blokiraju ih polinezasićene masne kiseline, direktno ili indirektno, što dovodi do depolarizacije stanice i prijenosa signala. Drugi protein odgovoran za orosenzornu percepciju masti je prijenosnik masnih kiselina CD36. Aminokiselinski slijed CD36 pokazuje da je to transmembranski glikoprotein koji ima izvanstanični hidrofobni džep između citoplazmatskih amino i karboksilnih terminalnih dijelova (135), što omogućava ulazak signala u stanicu. Višestruka mjesta glikolizacije i disulfidni mostovi neophodni su za unutarstaničnu obradu podataka (136). Jedna od uloga CD36 je vezanje oksidiranih molekula LDL, što pospješuje nakupljanje kolesterola u krvi i stvaranje plakova, što dovodi do ateroskleroze, a pored toga utječe i na pojavu pretilosti te dijabetesa tipa 2 (137). Otkriveno je da su slobodne masne kiseline primarni stimulans za okus masti kod glodavaca i ljudi, a GPCR receptori koji odgovaraju na taj podražaj su GPR41, GPR43, GPR84 i GPR120. Ovi receptori reagiraju na masne kiseline različitih duljina lanca. Dva receptora, GPR41 i GPR43 reagiraju na kratkolančane masne kiseline s duljinom lanca do 7 ugljikovih atoma. Receptor GPR84 aktiviraju masne kiseline koje imaju lanac srednje duljine, od 9 do 14 ugljikovih atoma, dok GPR40 aktiviraju masne kiseline srednjih i dugih lanaca. Receptor GPR120, pak, odgovara na podražaje masnih kiselina sa 8 i više ugljikovih atoma. Svi ovi

receptori pronađeni su u okusnom epitelu, a postoje i dokazi o prisustvu GPR40 u epitelu jezika (134). Pretpostavke su da okusni receptori i ionski kanali zajedno reguliraju prijenos signala za otkrivanje masnih kiselina. Dugolančane masne kiseline vežu se na CD36, nakon čega komuniciraju sa GPCR receptorima (najvjerojatnije GPR120) i tako pokreću unutarstanični prijenos signala. Osnova za ovaj mehanizam bila je koekspresija CD36 i GPCR120. Podržava ga i činjenica da CD36 ima veći afinitet za vezanje masnih kiselina od GPR120. Neka istraživanja pokazuju da je CD36 primarni receptor, dok je GPR120 aktivan samo pri visokim koncentracijama masnih kiselina. Neurotransmiteri koji se oslobađaju kao odgovor na stimulaciju slobodnim masnim kiselinama dolaze iz same stanice receptora, pa nema potrebe za komunikacijom između stanica, odnosno aktivacijom određenih kanala ili proteina, kakve nalazimo kod stimalacije okusnih receptora slatkim, gorkim i umami okusima (136), što omogućava ulazak signala u stanicu.

#### 1.4. ULOGE OSJETA NJUHA I OKUSA

##### 1.4.1. Uloge osjeta njuha

Osjet njuha predstavlja drevni, evolucijski sustav detekcije informacija iz okoliša, koji je od ključne važnosti za fiziologiju životinja, poglavito za socijalno ponašanje sisavaca (8). Kemosenzorni signali prepoznati njuhom bitni su za stvaranje osjećaja sigurnosti, zadovoljstva i općeg blagostanja jedinke. Uloga njuha u spolnom odabiru i prehranbenim obrascima je nepobitna (138). Iako je ljudska vrsta manje orijentirana na olfaktorne informacije nego li su to druge životinjske vrste, što je odraz evolucijskih promjena u razvoju osjetila i mozga, njuh ipak igra značajnu ulogu u ljudskoj fiziologiji, poglavito u sferi prehrane, spolnosti, zadovoljstva i raspoloženja (9). Brojni dokazi povezuju njuh uz različite fiziološke procese kakvi su npr. prepoznavanje srodnika, detekcija feromona, odabir partnera, povezivanje majke i djeteta, prehranbene odabire i dugovječnost (9). Uz uloge u prikupljanju i preradi ugodnih doživljaja iz okoline, njuh omogućuje i prepoznavanje mogućih opasnosti, kao što su npr. vatra ili pak pokvarena hrana. U društvima koje stare, ove su značajke njuha bitne zbog velikog udjela starije populacije, kod koje se osjetna kvaliteta progresivno smanjuje, a time raste i mogućnost nastanka nesreća i ozljeda u kućanstvu, primjerice zbog požara ili curenja plina (139). Primjećena je i

poveznica slabljenja njuha s nizom kroničnih degenerativnih bolesti, kakve su npr. Alzhimerova i Parkinsonova bolest, kod kojih se slabije olfaktorne funkcije mogu koristiti i kao rani dijagnostički znak bolesti (3).

Posljednjih nekoliko godina naširoko je prepoznata i poveznica akutne anosmije sa zaražavanjem novim koronavirusom (SARS-CoV-2) i razvojem bolesti COVID-19, o čemu će biti više riječi u poglavlju 1.8.4.9.

Uloga je mirisa u ljudi globalno podcijenjena, usprkos činjenici da je njih glavni kontrolni mehanizam za unošenje različitih supstanci iz zraka u naš respiratorni sustav, kao i ko-dominantni čimbenik u integriranom, složenom hedonističkom doživljaju hrane i pića. Njuhom se služimo da bismo utvrdili kao su naši domovi i radna okolina čisti i sanitarno ispravni. Njime uživamo u mirisima prirode, cvijeća, sredstava za osobnu njegu i parfemima, poslasticama i delikatesama (94). Postoje i bihevioralni dokazi da koncentracije spolnih hormona imaju utjecaj na cijeli niz fizioloških procesa (140),(141), između kojih su i njušne funkcije (142). Behavioralni dokazi podupiru stajalište da dinamika i koncentracija spolnih hormona utječe na pamćenje, spoznaju, te široki raspon oblika ponašanja u ljudi uključujući i neverbalno ponašanje, što bi također moglo biti povezano i s njušnom funkcijom čovjeka (6),(143),(144),(145). Ipak, naše znanje o povezanosti njuha i drugih domena ljudske fiziologije ostaje skromno. Kako mozak razumijeva kompleksnost mnogobrojnih kemijski različitih mirisnih supstancija koje su kodirane u signale što putuju živcima olfaktonih puteva? Kako ti signali utječu na naše raspoloženje i svakodnevno ponašanje? Napokon, kako naši dnevni ritmovi i fiziološke cikličke promjene utječu na naše sposobnosti osjeta njuha? Njuh je blisko povezan s osjetom okusa, kao i sa drugim osjetilima; vidom, sluhom i dodirom, kao i s pamćenjem. Njuh surađuje s okusom kako bi se percipirale složene osjetne kvalitete, što se naziva kemoreceptivnom senzornom interakcijom u stvaranju kompleksnog hedonističkog doživljaja. Ako su osjet njuha ili okusa narušeni, hrana i piće mogu mirisati drugačije ili imati drugačiji okus. Oko 5% ljudske DNK posvećeno je njuhu. U fetalno doba osjetilo njuha je dominantno: plod detektira mirise supstanci otopljenih u plodnoj vodi. Iza prvog trimestra trudnoće fetus već može prepoznati mirise hrane i pića koje majka konzumira. Osjeti njuha i okusa najrazvijeniji su pri rođenju. U novorođenačko doba osjet njuha usmjerava orijentaciju i pokrete djeteta prema majčinom mirisu, dok kasnije ovaj osjet potiče ljude da slijede trag mirisa. Kvaliteta njuha održava se na platou sve do kasnih

50-ih i 60-ih godina života, nakon čega litički pada, ali se ove promjene najčešće slabo zamjećuju (97).

Prosocijalni neuropeptid, oksitocin, može utjecati na njušni sustav čovjeka kada se primjeni intranazalno. Hormon oksitocin je uključen u različite forme socijalnog ponašanja, od veze majke i djeteta, do povjerenja. U animalnim studijama pokazano je kako oksitocin utječe na socijalno procesuiranje posredovano njuhom (146). Npr., u glodavaca i ovaca, oksitocinski receptori su prisutni u olfaktornom bulbusu, a sam hormon potreban je za održavanje njušnih socijalnih sjećanja (146). Također, u štakora, prepoznavanje srodnika posredovano vaginocervikalnom stimulacijom zahtijeva oslobađanje oksitocina iz olfaktornog bulbusa (147). Ove studije povezuju oksitocinsko signaliziranje u olfaktornom bulbusu sa njušnim i socijalnim funkcijama, u kontekstu cikličkih priomjena jer je poznato da oksitocin također fluktuirira tijekom menstruacijskog ciklusa (148). *In vitro* pokusi upućuju na sposobnost oksitocina da povećava cAMP, sugerirajući mehanizam koji bi mogao biti odgovoran za pojačavanje njušnih sposobnosti u nekih pacijenata sa shizofrenijom (149).

Njušna je funkcija na više nivoa povezana sa socijalnom funkcijom osobe. Zamijećeno je kako su lošije njušne sposobnosti povezane s manjkom spontanosti u muškaraca i s emocionalnim povlačenjem u žena, što u oba slučaja doprinosi socijalnoj izolaciji. Bolje njušne sposobnosti povezane su sa općim boljim osjećajem u muškaraca i boljom emocionalnom ekspresijom u žena (150).

#### 1.4.2. Uloge osjeta okusa

Osjet okusa predstavlja jedan od prvih oruđa za doživljaj svijeta svake jedinke. Kao takav ključno je važan za evolucijski razvoj ljudske vrste. Kao i njuh, okus utječe na osiguravanje tjelesnog integriteta, sigurnost, osjećaj blagostanja, kvalitetu života i dugovječnost osobe te je direktno vezan uz osjećaj užitka i nagrade. Okus pomaže u identifikaciji toksina, održavanju kvalitetne prehrane, regulaciji apetita i imunološkog odgovora. Utječe na motilitet probavne cijevi. Danas je priznato pet osnovnih okusa: slano, slatko, kiselo, gorko i umami. Slano i slatko prepoznaju se preko ionskih kanala, dok se kiselo, gorko i umami prepoznaju preko receptora vezanih uz G-proteine.



Okus igra ključnu ulogu u izboru namirnica. Omogućuje nam odabir zdrave i nutritivno bogate hrane, koja će zadovoljiti energetske i gradivne potrebe tijela (151), što je od presudne važnosti za evolucijski razvoj čovjeka (152). Mnogi su čimbenici uključeni u modifikaciju osjeta okusa i njuha. Među najvažnijima su spol (3), dob (94),(153), nasljedni čimbenici (154), etnicitet (155), debljina (156), metabolički sindrom (157), diabetes (158), inzulinska rezistencija (159), glad (4), neki lijekovi (160),(161), sastav oralne mikrobiote (151), kao i hormonska kolebanja, posebice tijekom trudnoće (5), te kroz faze MC (6). Poznato je da oscilacije u koncentracijama spolnih hormona unutar menstrualnog ciklusa utječu na okusne i njušne sposobnosti (6),(142). Pokazalo se da osjet okusa, sklonost određenoj hrani i žudnja za nekim namirnicama variraju tijekom MC (2),(10). Modifikacije osjeta njuha i okusa imaju dalekosežne učinke na zdravlje, što je vrlo važno u eri ekspanzije pretilosti i kardiovaskularnih bolesti diljem svijeta. Mogućnost da pretjerano unošenje namirnica bogatih energijom i posljedična pretilost predstavljaju posljedicu utjecaja hormonima induciranih promjena na osjet okusa i prehranu danas postaje globalno pitanje od izuzetnog značaja (162).

## 1.5. UTJECAJ STARENJA NA OSJETE

### 1.5.1. Utjecaj starenja na njuh

Njušne i okusne sposobnosti opadaju i u muškaraca i u žena nakon 60. godine života, a ispadi su puno značajniji u osjetu njuha nego li u osjetu okusa. Starenje je najvažniji čimbenik u opadanju njušnih sposobnosti te po intenzitetu učinka čak nadmašuje pušenje. Za razliku od uobičajenih periodičnih provjera vidnih i slušnih sposobnosti, njuh se rijetko kada kontrolira, pa njegovo slabljenje često prolazi nezapaženo. Oko 2% populacije starije od 65 godina ima kronične teškoće s njuhom, a postotak se penje na više od 50% u starosnoj grupi između 65 i 80 godina. Iza 80. godine života mirise slabo razaznaje više od 75% pučanstva (163),(164). Razlozi za opadanje njušnih sposobnosti starenjem su različiti. Osnova je progresivno smanjivanje, kako broja vlakana u njušnoj lukovici, tako i njušnih receptora usporedo s dobi (164). Njušni receptori propadaju apoptozom, ali se kontinuirano nadomještaju novima. Ovaj je proces u starijih osoba slabiji (165). Jedan od razloga gubitka njuha je i okoštavanje rešetkaste pločice etmoida (166), sa posljedičnim oštećenjem njušnih receptora. Ovome se procesu pribraja i kumulativni cjeloživotni

učinak ponovljenih virusnih oštećenja njušnog epitela i moždanih struktura njušnog sustava, kao i efekt trauma i intoksikacija inhalacijom agresivnih tvari. U konačnici, postoje i centralni razlozi u reduciranoj aktivaciji piriformnog korteksa i amigdala, kao i orbitofrontalnog korteksa nakon stimulacije odoransom, koja se zamjećuje u starijih ljudi (167). Na osnovu američke studije o njuhu provedene 2012-2014. (168), na više od tisuću ljudi, oko 12% ispitanika starijih od 40 godina imalo je teškoća sa njuhom. Iza 80 godine iste je teškoće navodilo oko 40% ispitanika. Postoci oštećenja viši su u muškaraca nego li u žena, a manji u osoba višeg obrazovnog statusa i u pripadnika bijele rase. Zabrinjavajuće je da oko 20% ispitanika oba spola starijih od 70 godina nije bilo u stanju prepoznati miris dima, a 30% nije prepoznavalo miris plina iz curećih instalacija. Istraživanja na životinjskim modelima ukazuju na zaštitni učinak estrogena na slabljenje njuha (169). Studija Landisa i suradnika (170) prikazala je bolje rezultate identifikacije mirisa kod korisnica OHK. Ove su žene polučile rezultate nalik na rezultate žena u lutealnoj fazi MC. Isti se rezultati ne prikazuju kod žena na nadomjesnoj hormonskoj terapiji, jer longitudinalne studije koje su istraživale učinke HRT nisu pronašle razlike vezane uz njušnu funkciju ispitanika (171).

#### 1.5.1. Utjecaj starenja na okus

Utjecaj starenja na okusnu funkciju još je manje istraživan od utjecaja životne dobi na njuh. No, kada se i zamijeti, često puta je to u biti neprepoznati ispad njušne funkcije (172). Starenje simultano oštećuje oba osjeta. Izolirana oštećenja okusne funkcije su rijetka, a kada se dogode uzrok je često prethodna respiratorna infekcija, ozljeda glave, zloupotreba lijekova, te idiopatski razlozi (173),(174),(175). Starenjem se smanjuje broj okusnih papila, no nije dokazano kako smanjenje broja papila utječe na oštrinu okusa (176). Češće se nalaze regionalni ispadi nego li okusna disfunkcija unutar kompletne usne šupljine. Također, zamijećeno je kako se regionalni ispadi u okusnoj funkciji nalaze češće u starijih nego li u mlađih ljudi (177).

Starenje na okus utječe i posredno, kroz smanjenje produkcije sline i različite teškoće vezane uz gubitak zuba i nošenje protetskih zubnih nadomjestaka. Vrlo je čest razlog okusne disfunkcije promijenjena oralne mikrobiote, posebice pretjerani rast kvasnica. Jedna je od teorija i da

starenje utječe na samu okusnu stanicu oštećenjem njezine membrane, čime se ometa rad ionskih kanala i okusnih receptora (178).

## 1.6. SPOLNE RAZLIKE U OSJETNIM SPOSOBNOSTIMA

Spolne razlike u ljudskim kognitivnim i perceptivnim sposobnostima poznate su odavno. Postoje spolne razlike i razlike povezane sa MC u djelovanju svakog osjetnog sustava u čovjeka, kao i razlike u izvršavanju verbalnih, prostornih, perceptivnih i motoričkih zadataka. Još nemamo odgovor na pitanje zašto ove razlike postoje i kojoj biološkoj svrsi služe. Cirkadijane hormonalne oscilacije također imaju duboki utjecaj na svakodnevnicu u žena (179).

### 1.6.1. Spolne razlike u njušenju

Većina studija upućuje na nadmoćnost žena u percepciji mirisa i to barem u nekima od testova otkrivanja, prepoznavanja, razlikovanja i pamćenja mirisa. Ovakvi rezultati utvrđeni su bez obzira na dijagnostičke alate, od upitnika i elektrofizioloških studija do funkcionalnih slikovnih prikaza. Mnoge su prethodne studije pokazale značajnu nadmoć žena u njušnim sposobnostima (6),(94),(180),(181). Podloga ove nadmoći žena ostaje nerazjašnjena, a u objašnjenju mogu sudjelovati spolne razlike u verbalnim sposobnostima (182), prethodna iskustva (183) te kontrolna uloga spolnih hormona nad njušnim ponašanjem (3),(6). Vjeruje se da žene općenito postižu bolje rezultate u svim domenama testiranja mirisa. Iako za to ne postoje nepobitni dokazi, pretpostavlja se da je olfaktorna nadmoć žena uzrokovana hormonalnim čimbenicima ili nastaje zbog čimbenika koji su povezani s promjenama u hormonskom statusu (3),(184).

Poznato je da žene u svim životnim etapama (od 10. do 90. godine života) imaju niži prag njuha od muškaraca istovjetne dobi (179). Tijekom spolnog sazrijevanja poboljšava se oštrina mirisa u žena. Prema Bignettiju i suradnicima, tijekom ovulacije prag mirisa je 30 puta niži i time istančaniji, negoli u fazi mjesečnog krvarenja. Postoje razmišljanja kako su prirodno visoki pragovi mirisa u žena tijekom menstruacije zaštitni evolucijski mehanizam zbog neugodnog mirisa tri-metil-amina iz menstrualne krvi. U tom kontekstu, postoje pretpostavke kako je sniženje praga mirisa tijekom ovulacije svojevrsna reproduktivna strategija, a njegov porast

tijekom krvarenja mjera prevencije gađenja na miris vlastitoga tijela (179). Sinkronizacija ovih procesa mogla bi biti postignuta utjecajem testosterona i 17-beta estradiola. U istom kontekstu postavlja se i pitanje da li bi mehanizmi koji upravljaju poboljšanjem mirisne oštine mogli istodobno biti i uzroci promjena u sklonosti različitim vrstama hrane tijekom različitih faza menstrualnog ciklusa (179).

Rezultati istraživanja Bignettija i sur. pokazuju kako pragovi prepoznavanja mirisa počinju oscilirati tijekom menstrualnog ciklusa između najviših vrijednosti tijekom menstruacije (vrijednosti identične onima u prepubertalnih djevojčica) i najnižih tijekom ovulacije (oko trideset puta nižih od onih tijekom menstruacije). Vrijednosti praga tijekom folikularne i lutealne faze kreću se između tih ekstrema (prosječno oko tri puta niže od menstrualnih vrijednosti) (179). Čak je i najviša vrijednost praga mirisa u menstruirajućih žena oko trideset puta manja od vrijednosti praga mirisa mladih muškaraca (185). Ovi su autori postavili hipotezu kako bi ovakvi rasponi praga mirisa u muškaraca evolucijski mogli imati utjecaja na izbor spolnog partnera, jer bi muškarci, svojim visokim pragom mirisa trebali na nesvjesnoj razini biti sposobni prepoznati miris menstruirajućih žena te se okrenuti potencijalno podesnijim spolnim partnericama (179). Poznato je da žene bolje razlikuju čak i mirise koje se stereotipno smatra „muškima“, kao što su mirisi piva, cigara, motornog ulja, boja i lakova. Također, utvrđena je nadmoć žena i u prepoznavanju razlika u mirisu dlanova dvaju muškaraca, dviju žena i mirisa dlana žene i muškarca (3),(186),(187). Doty i suradnici utvrdili su da žene bolje povezuju aksilarne mirise sa osobama kojima isti pripadaju, te da miris daha muškaraca i žena bolje povezuju sa njihovom spolnom kategorijom (188).

Žene u cijelosti mirise ocjenjuju manje ugodnima od muškaraca. Osjetljivije su na neke mirise od muškaraca, iako ove spolne razlike nisu velike. Ponovljena ekspozicija također je od značaja, a to je dokazano izraženije u žena, u odnosu na muškarce (189), (190). Od utjecaja mogu biti i pogreške u uzorkovanju uzrokovane okolišnim čimbenicima (npr., pušenjem, koje je zastupljenije u muškaraca), a utjecaja ima i veća sklonost žena da dobrovoljno sudjeluju u istraživanjima baš tijekom ovulatorne faze, kada su i njihove njušne sposobnosti najveće. Postojale su teorije da androgeni umanjuju, a estrogene pospješuju njušne sposobnosti (191),(192). Kada bi navedeno bilo točno, prepubertalne bi njušne sposobnosti u dječaka i djevojčica trebale biti jednake, a spolne bi se razlike u njušnim testovima trebale pojaviti u

pubertetu i održati se do u zrelost. Ipak, ovakve pojave nisu zapažene. Pretpostavivši da je učinak hormona tako značajan da nadmašuje opadanje osjetne kvalitete s dobi, kod žena bi se trebao primijetiti značajan pad njušne sposobnosti nakon menopauze, usporedo sa značajnim poboljšanjem iste kod ostarjelih muškaraca, u usporedbi sa mlađima, što se, također, ne događa. Prepubertalne djevojčice imaju bolje njušne testove od dječaka iste dobi, s trendovima koji se nastavljaju u pubertalno vrijeme. Tijekom menopauze ne zapaža se značajan pad kvalitete njuha, dok se isti postupno ne pojavi kao posljedica starenja (3). Na osnovu navedenog, zaključuje se da reproduktivni hormoni nisu primarni izvor zamjećenih spolnih razlika u percepciji mirisa.

U skladu sa studijama na životinjama, spolne razlike u percepciji mirisa kod ljudi mogu imati ulogu u spolnom odabiru i spolnim odnosima. Iako kod ljudi nije razvijen vomeronazalni sustav, (koji je od ključne važnosti za socijalno i spolno ponašanje u mnogih sisavaca), žene su u okviru socijalnog i spolnog ponašanja mnogo više orijentirane prema mirisima od muškaraca. Na primjer, kada se muškarce i žene pita o kriterijima za spolne partnere, žene su više orijentirane na miris nego na izgled potencijalnog partnera, dok je kod muškaraca potpuno obrnuto (3).

Značajne spolne razlike u intenzitetu mirisa zamjećene su u procjeni intenziteta mirisa vaginalnog sekreta, kod kojega su muške ocjene bile značajno niže od ženskih (193), a ista se situacija ponovila i s ocjenjivanjem intenziteta aksilarnog mirisa i mirisa daha (194),(195).

### 1.6.2. Spolne razlike u kušanju i prehrani

Spolne razlike u prehrani posredovane su promjenama u orosenzornom i hedonističkom doživljaju, kao i promjenama u lučenju niza biološki aktivnih tvari: ghrelina, glukagona, inzulina, leptina i amilina te peptida uključenih u regulaciju prehrane (kolecistokinina, peptida sličnog glukagonu i apolipoproteina IV). Središnjom neurokemijskom signalizacijom, kontrola prehrane ostvaruje se putem serotonina, melatonin-stimulirajućeg hormona, neuropeptida Y i peptida povezanog s Agouti – srodnim proteinom.

Još prije 100 godina zamijećeno je kako ovariektomija u štakora izaziva debljanje (196), te da unos kalorija varira tijekom štakorskog ovarijskog ciklusa (197). Žene u SAD-u su tripot sklonije psihički uvjetovanim poremećajima u prehrani (198),(199), a dvostruko su sklonije morbidnoj

pretilosti od muškaraca (200). Više od 80% barijatrijskih operacija u SAD izvrši se na ženama (201),(202), jer pretilost žene teže pogađa u fizičkom i fiziološkom funkcioniranju, kao i u aspektu kvalitete života (2). Iako je nemoguće povući oštre linije između bioloških i nebioloških razloga u spolnim razlikama prehranbenog ponašanja, nepobitno je da jedan dio razloga leži u finoj regulaciji hipofizno-gonadalne osovine. Na životinjskim modelima, razlike su uočljivije zbog manjeg utjecaja viših moždanih funkcija koje interferiraju s biološkim osnovama. U miševa i štakora je, npr., vidljiva izravna poveznica između promjena u prehrani s koncentracijom cirkulirajućih estrogena, dok kod žena ove poveznice koreliraju samo djelimično (2). Iako muškarci i žene imaju različite prehranbene obrasce od ranog djetinjstva (203), čini se da glavna razlika u ljudi nije bazirana na fiziološkim razlikama. Na ove izbore imaju značajnog utjecaja kognitivni i sociološki faktori, kao što su na primjer modni trendovi, etička pitanja, kao i stavovi o zdravlju, težini i obliku tijela. Wardle i suradnici (204) pronašli su da žene izabiru manje masnu hranu, kao i više vlaknaste i voćne namirnice od muškaraca. Ipak, računa se da je za ovakvo ponašanje u više od 50% odgovorna svijest o zdravlju i u 20% želja za održavanjem tjelesnog oblika i težine. U odabiru namirnica žene su općenito izbirljivije od muškaraca. Istraživanjem sklonosti prema nekim namirnicama najveća razlika između muškaraca i žena pronađena je za iznutrice (bubrezi, mozak), masno mlijeko, pivo, i juhu od krumpira, koje muškarci u pravilu vole, a žene ne. Muškarci, koji su općenito krupniji od žena, jedu više od žena te brže reagiraju na dijetetska ograničenja (205),(206),(207), a i osjetljiviji su na gladovanje (208). Usprkos tome, normalna fiziologija žene podrazumijeva unutar urednog ITM-a od 22-23 kg/m<sup>2</sup>, postojanje 26% ukupne tjelesne masti, dok je kod muškaraca ovaj udio duplo manji i iznosi svega 13% (209), (210), (211).

Različita epidemiološka istraživanja na djeci i odraslim zdravim osobama nisu uspjela dokazati značajne spolne razlike u konzumaciji i hedonističkom doživljaju slatkoga (209). Zanimljivo, značajne razlike pronađene su u pretilih osoba, na način da su pretili muškarci preferirali masnu visokoproteinsku hranu, dok su pretile žene izabirale mahom masnu, no ugljikohidratno bogatu hranu, posebice hranu bogatu šećerom (212). I u čovjekolikih primata nalaze se slične pojave u odabiru namirnica. Hadza majmuni iz Tanzanije imaju naglašene razlike u prehrani među spolovima; mušjaci najviše vole meso, dok su ženke najviše zainteresirane za slatke bobice (213). Slične se pojave zapažaju i kod orangutana sa Bornea, gdje u sezoni zrenja slatkih bobica mušjaci njihov unos povećaju dvaput, a ženke čak četiri puta (214).

Trenutne spoznaje upućuju na snažan porast u prejedanju kod Amerikanaca, koji značajno više pogađa žene. U periodu između 1971. i 2004. godine zamijećeno je povećanje od 22% u količini energetske unosa za žene u SAD-u, dok je istovremeno u populaciji muškaraca taj postotak bio upola manji (198). Gustoća okusnih papila povezana je i sa gustoćom aferentne neuralne mreže koju provode dalje *chorda tympani* i trigeminalni živac. Gustoća ove mreže ima značajnog utjecaja na kvalitetu percepcije slatkog okusa, taktilne oštine na površini jezika i osjetne kvalitete za stupanj kremaste konzistencije masne hrane (215),(216)(217). Zbog veće gustoće fungiformnih papila, žene hranu doživljavaju slađom i više kremastom od muškaraca, pa bi se, prema tumačenju Linde Bartoshuk (218), moglo reći kako muškarci i žene žive u drugačijim okusnim svjetovima. Poznato je, također, kako trudnoća mijenja okusnu percepciju (219). U ranoj trudnoći gorki se okusi doživljavaju snažnije, a u kasnoj značajno manje intenzivno nego li izvan trudnoće.

Hayes i Duffy (216), objavili su rad o kompleksnim interakcijama između gustoće fungiformnih papila i ugone izazvane slatko-kremastom smjesom. Žene sa manje i muškarci sa više fungiformnih papila ocjenjivali su najukusnijima testere najveće slatkoće i stupnja kremaste gustoće. Žene sa više fungiformnih papila i muškarci sa manje, najveću su sklonost pokazivali prema umjereno slatkima i umjereno kremastim testerima. Prva kategorija ispitanika prijavila je skoro dvostruko veću hedonističku vrijednost testera od ispitanika iz druge kategorije (220). Obzirom da je pretilost u direktnoj vezi sa skalom hedonističke vrijednosti namirnica (218), te da pretilost žene najviše vole visoko masnu i slatku hranu (212),(221), ovo istraživanje upućuje na mogućnost da bi manjak fungiformnih papila u žena mogao biti indikator njihova povećanog rizika za razvoj pretilosti. Obzirom da su za muškarce omiljene visokomasne proteinske namirnice, za muški spol se ne može napraviti ovakva korelacija.

Funkcionalne snimke mozga moderni su alat koji je unaprijedio mogućnosti istraživanja osjetnih funkcija. Živčana podloga za normalne i patološke obrasce prehrambenih navika, spoznaje i afekta može se pratiti funkcionalnim moždanim snimkama, koje indirektno mjere nivoe neuronske aktivnosti u nekom određenom području mozga (222), (223). Funkcionalne snimke bazirane su na detekciji moždanog metabolizma glukoze (PET), ili, češće, na indirektnom prikazu moždane cirkulacije (funkcionalna MR). Promjene evidentirane funkcionalnim snimkama mogu proizilaziti iz aktivacije ili inhibicije određenog područja, a same tehnike imaju

cijeli niz ograničenja. Npr., orbitofrontalni korteks koji je najvažnije telencefaličko čvorište za živčanu mrežu koja nadzire hedonističku vrijednost, a istodobno je uključen u cijeli niz kognitivnih procesa, odlučivanja, procjene rizika, itd., (224),(225), što ima direktnog utjecaja na mogućnosti i kvalitetu prikaza funkcionalnih snimki. Uprkos svim ovim ograničenjima, funkcionalne moždane snimke uvelike su doprinjele razumjevanju moždane aktivacije tijekom kušanja i konzumacije određenog tipa namirnica (226). Funkcionalne snimke prikazale su i spolne razlike u aktivaciji mozga na okuse tipičnih namirnica (227),(228), čiste okuse (229), kao i na slike hrane (230),(231). Slike namirnica izazivaju intenzivnije aktivacijske efekte u područjima odgovornima za planiranje i izvedbu kod muškaraca, dok su kod žena intenzivnije aktivirana područja vezana uz kognitivne i afektivne procese (232). Prikazi aktivacije pojedinih moždanih struktura nakon konzumacije testera za osnovne okuse u ispitanika normalne težine obaju spolova demonstrirali su značajne spolne razlike između stanja sitosti i gladi u odgovoru na slatko. U muškaraca je odgovor na slatko nakon razdoblja gladovanja u inzuli i malom mozgu bio znatno izraženiji nego li u žena (229). Za ostale okuse aktivirali su se nakon gladovanja u muškaraca i u žena potpuno različiti dijelovi korteksa (229). Smeets i sur. mjerili su odgovor mozga na podražaj konzumacijom čokoladnog mlijeka nakon gladovanja i konzumacijom gorko-slatke čokolade do stanja sitosti. Muškarci su imali snažniju aktivaciju u ventralnom striatumu i osjetno smanjenje aktivnosti u prefrontalnom korteksu, dok su žene imale značajniji pad aktivacije u hipotalamusu (228).

## 1.7. UTJECAJ MENSTRUACIJSKOG CIKLUSA NA NJUH I OKUS

U posljednjih par desetljeća razvojem molekularne biologije došlo je do znatnog napretka u razumjevanju njuha i okusa. Otkriveni su brojni receptorski proteini koji reagiraju s mirisnim česticama, te su razjašnjeni detalji među funkcionalno različitim receptorima za pojedine okuse.

Utjecaj hormonskih kolebanja u menstrualnom ciklusu na osjete njuha i okusa proučavan je kroz brojna istraživanja, čiji su rezultati obogatili današnje spoznaje o sprezi fiziologije reprodukcije i osjetnog sustava.



### 1.7.1. Utjecaj menstruacijskog ciklusa na njuh

Odoransi, kemijske supstance sa mirisnim svojstvima, vezuju se na njušne receptore izazivajući aktivaciju G-proteina. Posljedično, dolazi do otvaranja cikličkih ionskih kanala posredovanih cikličkim-AMP-om, do ulaska iona natrija i kalcija i depolarizacijskog vala koji njušnim živcem stiže u mozak. Odoransi se vezuju za više njušnih receptora različitih afiniteta, što rezultira kompleksnim signalima, koji se u njušnom korteksu procesuiraju u kompletni olfaktorni dojam usklađen s ostalim osjetilima (9).

Kontakt mirisnih supstanci s receptorima ovisi o protoku i trans-nazalnom tlaku za vrijeme disanja. Također, kontakt supstanci i receptora ovisi i o stupnju otoka nosne sluznice tijekom faza MC, kao i o sastavu nazalne sluzi u kojoj se otapaju odoransi prije kontakta sa njušnim receptorima. Kvaliteta sluzi pod utjecajem je spolnih steroida. Dostupnost mirisnih supstanci za njušni epitel tako varira, prateći cikličke promjene u sloju sluznice, što utječe na njušnu osjetljivost (233). Kombinirani učinak ovih varijabli može prenositi poruke povećane budnosti i pažnje tijekom ovulacije (139).

Međutim, u dosadašnjim istraživanjima utjecaja MC na njušne funkcije dobiveni su često nekonzistentni, a ponekad i kontradiktorni rezultati. Ipak, može se reći kako je općeniti stav da su specifičnosti faza menstruacijskog ciklusa u glavnine prijašnjih studija imale zamjetan učinak na njušne sposobnosti i kvalitetu njuha, ali su te razlike ipak suptilne. Sumiranjem rezultata dosadašnjih istraživanja pronađena je pozitivna korelacija između njušnih sposobnosti i koncentracija estrogena i progesterona u serumu (234). Bazirano na iskustvima o posebnim okusnim i njušnim svojstvima žena u određeno vrijeme menstruacijskog ciklusa i trudnoće, dugo vremena se održalo mišljenje kako su njuh i okus direktno vezani uz serumske koncentracije estrogena i progesterona.

Ipak, spoznajom kako se i kod korisnica monofazne OHK u mnogim studijama dobivaju rezultati slični rezultatima dobivenima u pojedinim fazama MC (koje karakterizira definirani odnos spolnih hormona) otvoren je prostor za šire shvaćanje utjecaja MC na njušne funkcije. Testovi njušnih sposobnosti desetljećima su se bazirali na testovima njušne osjetljivosti, to jest, inverzno, njušnoga praga. U posljednje vrijeme otkriveno je kako je cijeli niz čimbenika, osim

mirisnoga praga, vezan uz kvalitetu njuha (138). Njušni je aparat sustav visoke intrinzičke kompleksnosti, a njegovo ocjenjivanje zahtjeva standardiziranu metodologiju.

Njušenje vezano u spol kod ženki štakora direktno je ovisno o spolnim hormonima, s najboljim rezultatima tijekom estrusa. U glodavaca, glavni njušni sustav, kao i dodatni neuroepitel, doprinose prijemčivosti ženke za spolno zrele mužjake. Specifični put signalizira otkriće hlapljivih muških feromona u amigdalima ženke, otvarajući pristup višim diencefaličkim strukturama koje su uključene u kontrolu procesa razmnožavanja (179).

U sisavaca je dokazan utjecaj njuha na reproduktivno ponašanje preko vomeronazalnog organa i akcesornog njušnog sistema. Dugo se pretpostavljalo kako je vomeronazalni organ u ljudi zakržljao do te mjere da ga više nema, ali su ta uvjerenja nedavno podvrgnuta preispitivanju.

Mošus, proizvod spolne žlijezde mužjaka jelena, skupocjena je feromonska supstanca koja se intenzivno rabi u kozmetičkoj industriji, posebice u proizvodnji parfema. Mošus i njemu slične tvari koriste se za kemijsku komunikaciju u različitim životinjskih vrsta, a postoje indikacije da ima slične učinke i u ljudskoj vrsti. Osjetljivost na miris mošusa povišena je u žena u vrijeme ovulacije, kada se ovaj miris i doživljava vrlo ugodnim. Iduće po osjetljivosti razdoblje je razdoblje menstruacije, kada je ovaj miris u žena ocijenjen znatno manje ugodnim (138).

Otvara se mogućnost da su i ljudi na nesvjesnom nivou prijemčivi na feromonske poticaje, te da feromoni u socijalnom funkcioniranju ljudi imaju zamjetne uloge (235). Već spomenuto istraživanje Bignettija i sur. demonstriralo je oscilaciju praga prepoznavanja mirisa tijekom menstrualnog ciklusa, s najvišim vrijednostima tijekom menstruacije i najnižima, trideset puta nižim, tijekom ovulacije. Izmjerene su vrijednosti praga mirisa tijekom folikularne i lutealne faze MC, sa prosječnim vrijednostima oko tri puta nižima od menstrualnih vrijednosti (179). Iznimna njušna osjetljivost u vrijeme ovulacije u žena možda je sofisticirani evolucijski alat u potrazi za spolnim partnerom (179).

Postoji niz bihevioralnih dokaza kako spolni hormoni utječu na pamćenje, emocije i neverbalnu komunikaciju (140),(141), što se indirektno odnosi i na njušne funkcije (236), mada još nije poznato kakvu biološku svrhu imaju ove fine razlike i učinci koje proizvode (3). Pretpostavlja se da porast u koncentraciji spolnih hormona utječe na osjetnu percepciju, uključujući emocionalno procesuiranje vidnih podražaja i osjet njuha.

Ako gonadalni hormoni utječu na njušnu osjetljivost, oni to djelovanje mogu izvršavati preko različitih mehanizama. Uz pretpostavku da je njihov glavni učinak utjecaj na nosnu prohodnost, protok zraka ili promjene u permeabilnosti nosne sluznice za mirisne supstance, postoje tri primarna, i međusobno nekonkurentna mehanizma za postizanje ovih učinaka.

Prvo, utjecaj na neki od sustava za nespecifično pobuđivanje mozga, kao što je to retikularni aktivacijski sustav. Drugo, direktni utjecaj na put prijenosa njušnog signala u CNS putem endokrinog sustava, i, treće, kroz djelovanje indirektnim utjecajem na njušne puteve u CNS-u preko drugih endokrinih sistema. Primjer posljednjeg mehanizma dobro je poznati utjecaj injekcija gonadalnih hormona na koncentracije hipofiznog ACTH i adrenalnog kortikosterona (237). Adrenalin izaziva promjene u podražljivosti njušnog receptora preko protein - kinaze A, dok dopamin utječe na aktivaciju njušnih osjetnih stanica modulacijom njihovih aktivnosti.

Sekretorni neuroni koji proizvode GnRH, embrionalnim razvojem potječu iz njušne regije postoje u lamini propriji, a njušne stanice obiluju receptorima ovog hormona (138). Neupitno je kako endokrini čimbenici utječu na procese koji su u podlozi njušnog signalnog puta.

Potencijalna mogućnost kojom bi hormoni vezani uz reprodukciju kao i drugi hormoni mogli utjecati na njušnu osjetljivost jest preko njihovoga djelovanja na neurotransmiter gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA). GABA je tijesno vezana uz prigušivanje opće moždane podražljivosti. Poznato je da estradiol inhibira, a progesteron pojačava djelovanje GABA-e (238),(239). Estradiol potencira glutamatergičku neuralnu provodljivost ( glutamat je neurotransmiter i za prvi i za drugi stupanj projekcije njušnih neurona), okidač je i pojačava epileptičku aktivnost, dok metaboliti progesterona imaju suprotan učinak. Sklonost epileptiformnom izbijanju u direktnoj je vezi sa serumskim omjerom estrogena i progesterona (240), koji je najveći neposredno pred menstruaciju, i neposredno pred ovulaciju – baš u vrijeme kada se zamjećuju i najviše vrijednosti njušne osjetljivosti. Dobro je poznato da glavna komponenta primarnog njušnog korteksa, piriformni korteks, igra značajnu ulogu u epileptiformnom izbijanju, uključujući okidački efekt na amigdalu, te pojačanje i prijenos epileptičkog vala iz amigdale prema ostalim limbičkim moždanim regijama (238), (241). U skladu s teorijama GABA-ergičke modulacije njušne osjetljivosti putem hormona, stoje i opažanja kako istovjetne hormonske manipulacije jednako utječu na epileptički prag induciran njušnim ili električnim podražajem (242), iz čega proizilazi hipoteza da bi oba podražaja, onaj za

prepoznavanje mirisa i eksperimentalno izazvano epileptično izbijanje mogli biti modulirani sličnim mehanizmima. Pošto su utjecaji hormona na GABA-ergički sustav prilično općeniti, moglo bi se pretpostaviti da će primjena egzogenih hormona jednako utjecati na više od jednog osjetnog sustava. Specifičnost njušnog sustava je također moguća, ovisno o tipu GABA receptora na kojega će GABA utjecati postsinaptičkom inhibicijom mitralnih stanica olfaktornog bulbusa (239).

Odnosi između gonadalnih hormona, neuralne podražljivosti i osjetnih funkcija kompleksni su. Utjecaj estrogena na neuralnu podražljivost često je specifičan za pojedinu regiju. Tako, primjena beta-estradiola olakšava izbijanja u dorzalnim, ali ne i u ventralnim dijelovima hipokampusa. Novija istraživanja pokazuju kako se u miševa podjedinica GABA-receptora, receptora koji su česti u inhibicijskim krugovima olfaktornog bulbusa, kao i u olfaktornom korteksu, dinamično mijenja tijekom estrusa (237). Tako se, na primjer, povišenje koncentracije progesterona povezuje sa izraženijom ekspresijom delta-GABA A receptora, te sa smanjenom ekspresijom 2gama-GABA A receptora. Povećanje broja delta-GABA A receptora povezuje se sa snižavanjem praga za epileptiformna izbijanja, dok povećanje 2gama GABA A receptora povećava vjerojatnost izbijanja (239).

Maguire i Mody prikazali su kako i ovarijalni i hormoni stresa mogu promijeniti odnos ovakvih podjedinica receptora i na taj način modificirati njihovu učinkovitost (239). Da li fluktuacije u njušnoj osjetljivosti odražavaju ovakva zbivanja još nije razjašnjeno. Zaključno, postoje osnovani dokazi da GABA-ergički sustav može biti zajednički nazivnik u stvaranju sličnosti između njušne osjetljivosti i praga epileptiformnih izbijanja, te dokazi da endokrinološke manipulacije koje utječu na supstrate transmittora mogu utjecati na njušnu osjetljivost. Ipak, trenutno, ova opažanja ostaju na nivou pretpostavki, i potrebna su sistematska istraživanja brojnih drugih neurotransmitera uz GABA-u. Postoje, npr. brojni izvještaji kako lijekovi koji neselektivno snižavaju nivoe ukupne moždane aktivnosti, norepinefrina, serotonina, i dopamina olakšavaju epileptiformna izbijanja, koja mogu biti potaknuta toksinima ili električnom strujom, te mogu posredno utjecati na njih.

Očito je da postoje kompleksni odnosi između funkcionalnih mogućnosti ljudskog njušnog sustava i neuroendokrinih čimbenika. Prethodne teorije o jednostavnoj povezanosti njušne

funkcije i cirkulirajućih konkurentnih gonadalnih hormona vjerojatno predstavlja pretjerano pojednostavljenje stvarnoga načina kojim endokrini sustav utječe na osjet mirisa.

Utjecaj hormona na rani embrionalni razvoj i na nastanak sekundarnih spolnih razlika (organizacijski efekt), ireverzibilan je za razliku od privremenog i povremenog utjecaja hormona u kasnijim fazama života (aktivacijski efekt) (2). U razumijevanju uloge cijalog spektra neuroaktivnih agenasa na njušni sustav obaju spolova potreban je združeni pristup kako bi se razumjele organizacijske uloge ranih hormona na moždane podjedinice odgovorne za medijaciju spolnih razlika i ostalih događaja povezanih sa endokrinim sustavom (3).

Postoji mogućnost da dopaminski metabolizam i njegova regulacija, te njihove implikacije na kompleksni ciklicitet u regulaciji MC mogu utjecati na njušne sposobnosti u žena. Godinama su se istraživači fokusirali na hormonske i fiziološke parametre nekih aspekata MC u žena, kao što su promjene raspoloženja i ponašanja. Motoričke i intelektualne sposobnosti ostaju nepromijenjene, dok se uvelike mijenjaju osjećaji umora, nedostatka snage, potištenosti i iritabilnosti. Ovo je u skladu sa utjecajem autonomnog živčanog sistema i kateholaminskog metabolizma na regulaciju raspoloženja (243). Postoje hipoteze kako su isti mehanizmi uključeni u reguliranje MC kao i u fino podešavanje njušnih pragova.

Nedavno je otkriveno kako u olfaktornom bulbusu postoji obilje dopaminergičkih neurona. Ovi neuroni pozitivno moduliraju percepciju i diskriminaciju mirisa kroz specifične D1 i D2 receptore (244),(245), (246),(247). Dopamin utječe na visokonaponski aktivirano unutarnje ispravljanje izolirane stanice njušnog receptora, što dovodi do modulacije u aktivnosti stanice. Na životinjskom modelu Europske jegulje (*Anguilla anguilla*), po prvi puta je u kralješnjaka dokazano kako se testosteron sintetiziran u ženskim gonadama, može secernirati u krvotok, biti preuzet od strane olfaktornog bulbusa i potom parcijalno aromatizirati u 17-beta estradiol (248). Testosteron i estrogen povišuju dopaminergički tonus u olfaktornom bulbusu jegulje.

U ljudi učinak androgena i estrogena na dopaminergičke krugove u olfaktornom bulbusu nije razjašnjen. Postoje, zapravo, pokazatelji kako su periferni kao i centralni dopaminergički sistemi modificirani djelovanjem ovih hormona. Za razliku od riba, ovi hormoni općenito uzrokuju negativnu povratnu spregu dopaminskog metabolizma i funkcija, kako *in vitro* tako i *in vivo*. U štakorskim bubrezima, npr., aktivnost tirozin-hidroksilaze, enzima koji limitira sintezu

dopamina, smanjuje se nakon kronične primjene testosterona (249). Estradiol, a ne testosteron, krucijalan je u negativnoj povratnoj sprezi dopaminergičkog tonusa u CNS-u (250). Dodatno, pokusima *in vitro* dokazano je kako estradiol upravlja pozitivnom povratnom spregom ekspresije humanih progesteronskih receptora, a time i osjetljivošću stanice na progesteron.

### 1.7.2. Utjecaj menstruacijskog ciklusa na okus

Pandemijskom eksplozijom pretilosti u srednje i visoko razvijenim društvima u posljednjih nekoliko desetljeća, naglo se razvio interes za istraživanje utjecaja percepcije okusa na izbor i sklonost određenim namirnicama, vezano uz pretjeranu konzumaciju visokokalorične hrane. Iako je većina istraživanja usmjerena na pitanja nutricionističke energetike, pitanje okusa kao primarnog alata kojim ljudi izabiru namirnice stavlja ga u fokus istraživačkog interesa.

Postoje razne zanimljive teorije o poveznicama funkcije osjeta okusa i ženskog spolnog sustava. Jedna od njih je i zapažanje kako su u moždanoj inzuli okusne i uterine reprezentacije smještene u neposrednoj blizini. Postoje mišljenja kako je prolazna, menstrualna, ili tonička stimulacija uterusa u trudnoći u mogućnosti izazvati pomak aktivnosti neuronskog lokusa na susjedne centre u inzuli i time izazvati podraživanje priljubljenih okusnih neurona, sa posljedičnim promjenama okusnog senzorijskog centra (251). Ovim mehanizmom objašnjavaju se povremene promjene praga osjeta okusa tijekom menstruacijskog ciklusa, žudnja za neobičnim okusima tijekom trudnoće, kao i sindrom „gorućih usta“ tijekom menopauze (251).

Receptori za okus u usnoj šupljini otkrivaju kemijske supstance, komponente hrane, i odašilju njihove signale okusnim vlaknima u više strukture. Danas je prihvaćeno pet glavnih okusa (slatko, umami, slano, gorko i kiselo), od kojih svaki ima specifičnu ulogu. Kroz evoluciju, ovi su se okusi razvili tako da slatki okus ukazuje na ugljikohidratne izvore energije, umami na proteinske izvore aminokiselina, gorki na potencijalno štetne sastojke, dok slani ukazuje na tijelu potrebne minerale, a kiseli na zrelost voća i mogućnost pokvarene hrane (252). Sposobnost percepcije kroz testove za svih pet okusa opada s dobi, što je posebno karakteristično za više koncentracije testanata. Žene općenito okuse ocjenjuju intenzivnijima od muškaraca, što je najmanje izraženo za umami okus. Demonstrirana je kompleksna poveznica između sposobnosti percepcije okusa i sklonosti k istom okusu. Značajna je poveznica pronađena između visoke

sposobnosti percepcije kiseloga i sklonosti ka kiselome u žena. Nasuprot tome, visoka perceptivnost za slatko značajno je povezana sa visokom sklonošću ka gorkom, kako kod žena, tako i u muškaraca. Na individualne razlike u percepciji i sklonosti ka određenim okusima utječu spol, dob i neki genetski polimorfizmi (153).

Receptori za slatko u tijelu su ubikvitarni. Nalazimo ih u cijelom probavnom traktu, kao i u hipotalamusu. Uključeni su u nadzor nad rezervama energije, depoima hranjivih tvari, kao i u stvaranju metaboličkih i bihevioralnih odgovora s ciljem održavanja balansa energije. Ovi su procesi kompleksno regulirani unutrašnjim i vanjskim čimbenicima, čija disfunkcija može sudjelovati u patogenezi pretilosti i dijabetesa tipa 2 (253).

Slatki je okus danas najbolje istražen okus. Uz namirnice bogate masnoćama, slatki je okus karakterističan za veći dio hrane čija pretjerana konzumacija dovodi do pretilosti. Vrlo često ove se dvije vrste preklapaju u namirnicama koje su istodobno i visoko masne i bogate šećerima, uz karakterističnu kombinaciju palatabilnog kremastog i slatkog okusa.

Slatki je okus primarna odlika okusa. Sklonost slatkome je urođena i vidljiva već in utero, dok se postnatalno mijenja pod utjecajem iskustva. Moć slatkoga da pokrene konzumaciju i oblikuje ponašanje je duboka, što ukazuje na važnost ovog osjeta za mnoge vrste. Pretpostavlja se da je sposobnost prepoznavanja slatkih molekula putem evoluirala kako bi omogućila organizmima da otkriju izvore dostupne glukoze iz biljnog svijeta (254). Jedan od dokaza za ovu tvrdnju je i činjenica da životinje iz roda zvijeri koje ne konzumiraju biljke nemaju razvijen osjet slatkoga, zbog genetski izmijenjenog receptora za slatko (255). Istodobno, razvoj osjeta za gorko slijedi sličnu logiku, jer je gorkih alkaloida puno u otrovnih biljaka, pa je gorki okus ključan za odbacivanje takve hrane. Slatko je ljudskoj vrsti najdraži okus, slično kao i mnogim drugim životinjskim vrstama, jer se šećer na nesvjesnoj razini percipira kao primarni izvor energije (254). Osim jezika, i mnogi drugi organi imaju receptore za slatko, čija fiziološka uloga još nije razjašnjena. Šećeri imaju i direktni i indirektni utjecaj na mozak, a time i na cijeli niz bihevioralnih obrazaca u ljudi i životinja. Kako su receptori za slatko i gorko srodni, percepcija slatkog i gorkog povezana je sa promjenama u funkciji srodnih moždanih regija (256). Vjeruje se da je reaktivnost na slatki okus određena naslijeđem i okolišnim čimbenicima. Opća varijabilnost na okuse prezentira se gustoćom fungiformnih papila, utjecajem spola, specifičnim genetskim

varijantama polimorfizma unutar jednog nukleotida za gene *T1R2* i *T1R3* receptora, te utjecajem nespecifičnih nasljednih faktora, genotipom i reaktivnošću na propiltiouracil. Ove determinante utječu na prag slatkog okusa, kao i na osjetljivost na slatko iznad praga (257). Neke su determinante u ljudi prediktivne za pojačanu sklonost slatkome (npr. dob, glad u odnosu na sitost, obiteljska sklonost slatkome, itd.). Čimbenici povezani sa sklonošću prema slatkome slojeviti su i nevjerojatno kompleksni (258). Spregom istraživanja poveznice slatkog okusa sa različitim fiziološkim procesima i bihevioralnim pojavama dolazi do značajnog preklapanja između polja fiziologije okusa, energetike, nutricionizma, psihologije i endokrinologije, pa je teško naći istraživanja koja se bave izolirano okusima, a ne i drugim pojavama vezanim uz homeostazu šećera, pretjeranu konzumaciju energetski bogatih namirnica i patofiziologiju nastanka dijabetesa tipa 2.

Poveznica sklonosti slatkome sa hormonskim kolebanjima unutar MC istraživana je već dugo. U istraživanju Thana i sur., za vrijeme menstruacije te nakon ovulacije, prag slatkog okusa u žena bio je sličan pragu u muškaraca, dok je prije ovulacije bio značajno niži (259). Stabilni prag opažanja slatkoga u muškaraca sugeriraju kako ovarijalni hormoni mogu sudjelovati u varijacijama praga okusa za slatko u žena. Preovulatorno povećanje osjetljivosti na slatko može biti u vezi s visokom koncentracijom estrogena, dok pad osjetljivosti nakon ovulacije može biti povezan sa nekim oblikom interakcije između estrogena i progesterona (259).

Ocjena intenziteta za slatko značajno je niža u postmenopauzalnih žena u odnosu na mlađe žene, neovisno o fazi MC, te je također značajno niža od ocjene intenziteta za ostale okuse u ovoj dobnoj skupini. Istodobno, postmenopauzalne žene prijavljuju povećanje hedoničke vrijednosti za slatki okus, što posrednim utjecajem na izbor namirnica utječe na nastanak pretilosti u menopauzi. Kao i trudnice, i postmenopauzalne žene imaju reduciranu percepciju slatkoće (260).

Alberti-Fidanza i sur. prikazali su porast osjetljivosti na slatko s rastućim koncentracijama estrogena, te osjetljivosti na gorko s porastom progesterona. U njihovom istraživanju MC nije utjecao na percepciju kiselog okusa, a na percepciju slanog utjecao je djelimično. Uz MC mijenjala se izrazitije sklonost konzumaciji voća i mesa, koja je bila najveća u središnjoj lutealnoj fazi, dok na konzumaciju povrća i žitnih pahuljica MC nije znatnije utjecao. U vrijeme



najveće koncentracije estrogena, periovulatorno, zabilježeni su najniži kalorijski unosi, -122 kcal (-0,51 MJ) = 8%, posebno na račun manje konzumacije ugljikohidrata (261).

Za vrijeme lutealne faze MC tjelesna težina i unos hrane značajno su viši nego u prethodnim fazama MC. Pretpostavlja se da žene premenstruacijski povećavaju konzumaciju šećera i masti. Sklonosti slatkome prije i poslje opterećenja glukozom značajno se mijenja u odnosu na MC; opterećenje glukozom dovodi do snažnog gubitka želje za slatkim u lutealnoj fazi, dok se isti učinak ne opaža u folikularnoj fazi ciklusa (262). Prema istraživanju Frye i sur., žene u lutealnoj i menstruacijskoj fazi imaju veće ocjene hedonističke vrijednosti za slatko. Zanimljivo je da su se u ovom istraživanju muškarcima više sviđali intenzivnije slatki testeri no ženama (263).

Prethodne studije prikazuju kako neke žene premenstruacijski imaju veću sklonost prema hrani bogatoj šećerima i mastima, a slično bi se moglo reći i za slane namirnice. Sklonost za slano varira tijekom MC. Tijekom lutealne faze MC neslane su se kokice ispitanicama sviđale puno manje nego li u ovulatornoj ili folikularnoj fazi. Najmanja sklonost slanome nađena je tijekom menstruacije (264),(265). Sklonost ka slanome povezuje se sa porastom koncentracije progesterona, jer ovaj hormon ima mjesto u homeostazi tjelesnih tekućina (266),(267), slično kao što se i estrogeni dovode u vezu sa hedonističkim potencijalom glukoze. U istraživanju Kanareka i sur. nađena je razlika u sklonosti prema slanim kokicama kod ispitanica na redukcijskoj dijeti u odnosu na ispitanice bez dijetetskih ograničenja (268). Ispitanice na redukcijskoj dijeti doživljavale su kokice slanijima od kontrole. Ove su ispitanice također pokazivale značajnije rezultate na skalama samoprocjene za napetost i tjeskobu, kao i na skalama depresije i potištenosti. Nadalje, sklonost za neslane kokice bila je značajno veća u žena koje su vježbale više od 3 h tjedno od onih koje su vježbale manje od toga. Smatra se da su varijacije u sklonosti prema slanim kokicama više rezultat sustezanja u prehrani i vježbanju, koji nastaje zbog razlika kognitivnih uvjerenja o hrani, nego li zbog različitosti u fiziološkim čimbenicima (268).

Ranih 2000.-ih godina istraživanje okusnih receptora bilo je u punom zamahu. Ipak, mehanizam prepoznavanja slanog još nije u cijelosti rasvijetljen, i mnoga su pitanja ostala neodgovorena. Trenutno su moderne tehnike sekvenciranja i uređivanja genoma središnji alati za rasvijetljenje preostalih nepoznanica (269). Okus slanog je kemosenzorni osjet koji se priziva kada su u usnoj šupljini prisutni ioni natrija i klora. Od ranije je poznat epitelni transmembranski kationski kanal

koji preuzima  $\text{Na}^+$  ione. Za kloridne ione nije bio poznat molekularni entitet koji bi definirao njihov receptor. Snažna ekspresija kanala nalik transmembranskom 4 (TMC4) u cirkumvalatnim i foliatnim papilama projicira se u glosofaringealni živac i posreduje kod viših koncentracija NaCl. Elektrofiziološka analiza korištenjem stanica HEK293T otkriva da je TMC4 o voltaži ovisan kloridni kanal, čija se funkcija može inhibirati djelovanjem kanalnog anionskog blokera. TMC4 dopušta protok organskim anionima, uključujući glukonat, ali su njihove amplitude pri pozitivnim potencijalima niže od kloridnih. TMC4 je novo otkriveni kloridni kanal, koji odgovara na visoke koncentracije NaCl (270). Nekoliko je kliničkih i velikih populacijskih studija izvjestilo kako su žene osjetljivije na sol od muškaraca. Novija istraživanja upućuju na veću osjetljivost žena svih etničkih skupina na sol od muškaraca, i to u svakoj životnoj dobi. Ipak, zna se kako u menopauzi dolazi do značajnog rizika za pojavu hipertenzije ovisne o soli, što ukazuje na gubitak zaštitne uloge koju za reproduktivnog razdoblja imaju ženski spolni hormoni. Istraživanja na ljudima i glodavcima upućuju na doprinos pojačane aktivacije aldosteronskog endotelijalnog mineralokortikoidnog receptora ( $\alpha$ -EMR) u promociji vaskularne disfunkcije kod žena. Povećanje adrenalnog odgovora na angiotenzin 2 u sprezi sa visokom ekspresijom  $\alpha$ -EMR i aktivacijom endotelinih natrijskih kanala (ENaC) u žena predstavlja združenu podlogu za endotelnu disfunkciju i nastanak hipertenzije ovisne o soli. Ženski spol povećava podložnost nastanku hipertenzije ovisne o soli, na što antagonistički djeluju ovarijalni steroidi tijekom reproduktivne dobi (271). Aldosteronsko – endotelijalni put posredovan mineralnokortikoidnim receptorima postavlja se kao novi model medijacije u nastanku hipertenzije ovisne o soli u žena. Povišene koncentracije aldosterona i ekspresija endotelinih mineralnokortikoidnih receptora osiguravaju dvostruki spolno-specifični mehanizam koji leži u podlozi hipertenzije ovisne o soli, te ukazuje na mogućnost uporabe antagonista mineralnokortikoidnih receptora u terapiji hipertenzije u premenopausalnih žena (271).

Otkrivanje kiselog okusa omogućuje pravovremenu obavijest o mogućim lošim svojstvima namirnice (nezrelost plodova, kvarljivost hrane). Kombinacijom bioinformatike, genetike i funkcionalnih studija otkriven je PKD2L1, „ionski kanal nalik policističnoj bolesti bubrega“ koji u sisavaca predstavlja senzor za kiselo. Na jeziku PKD2L1 izražavaju posebne grupe stanica okusnih receptora koje su različite od onih koje prepoznaju slatko, gorko ili umami (272),(273). PKD2L1 izražavaju i specifični neuroni koji okružuju centralni kanal kralježnične moždine. Ovi

neuroni šalju svoje projekcije u centralni kanal i selektivno ciljaju akcijske potencijale kao odgovor na snižavanje ekstracelularnog pH. Pretpostavlja se da ove stanice predstavljaj komponentu kemosenzornog sustava odgovornog za homeostazu cerebrospinalnog likvora za kojim se dugo tragalo (274).

Okus je važan prediktor u izboru namirnica. Polimorfizam gena vezanih uz okus može objasniti neke razlike u sklonostima i odabiru određenih namirnica. Polimorfizam gena *TAS1R2*, receptora za slatko u formi varijante *rs9701796* ovog gena, povezan je sa povišenim odnosom struk/visina, te sa višim unosom čokoladnog praha u pretilo djece. Varijanta *rs35874116* povezuje se s nižim unosom vlakana u prehrani. Pretili adolescenti, nositelji serinskog alela *rs9701796* za *TAS1R2* također imaju povišeni omjer struka i visine te su u istraživanju unosili više čokoladnog praha, dok su nositelji valinskog alela *rs35874116* za *TAS1R2* konzumirali manje vlaknaste hrane (275). Pacijenti s dijabetesom tipa 2 imaju malo, no statistički značajno povećanje u sklonosti ka slatkom okusu, što nije dokazano za druge okuse. Ove osobe imaju diskretno niže sposobnosti prepoznavanja svih okusa, a posebno gorkog. Polimorfizmi pojedinačnih nukleotida povezani su sa sklonošću određenom okusu. Polimorfizam u *PTPRN2* genu (Receptor za protein - tirozin fosfatazu tip N2), točnije njegov rjeđi alel, povezan je sa manjom sklonošću slatkom okusu (276). Osjetljivost za slatki okus ovisna o dozi, vezana je uz PROP fenotip, spol i alel *rs35874116* za *TAS1R2* gen, te alel *rs307355* SNP za *TAS1R3* gen. Vrijednosti praga za slatko i gustoće okusnih fungiformnih papila pokazuju snažnu korelaciju, a oboje variraju ovisno o PROP fenotipu. Posebno je istaknut utjecaj *rs35874116* SNP-a *TAS1R2* receptora na osjetljivost za slatko u žena normalne tjelesne mase (ITM 20,2 – 24,8 kg/m<sup>2</sup>) (257).

Postoji cijeli niz istraživanja o utjecaju faza MC na energetske unos, tip unesenih namirnica i žudnju prema njima, uz poseban naglasak na poveznice ovih pojava sa određenim hormonskim miljeom koji dominira pojedinom fazom ciklusa.

U sisavaca konzumacija varira tijekom MC, s većim unosom energije premenstruacijski u odnosu na postmenstruacijsku fazu. Već dugo se zna kako je u lutealnoj fazi MC povišen unos energije, lipida i ugljikohidrata. U ovoj fazi u ljudi primjećeni su i bolji rezultati na svim testovima osjeta njuha, eksplicitna žudnja za određenim vrstama hrane, kao i povećana

konzumacija masnoća (277). Sklonosti ka različitim okusima fluktuiraju kroz MC, u što su uključeni hormonalni faktori. Uz pojedina odstupanja vezana uz dizajn studije i kvalitetu uzorka, zamjećuje se grupiranje sličnih rezultata u smislu premenstruacijskog povećanja energijskog unosa te povećanog unosa makro i mikronutrijenata (278). Zamijećena je i veća energetska potrošnja u lutealnoj fazi, te utjecaj izvjesnih socijalnih komponenti (svi su parametri povećanja unosa u luteinskoj fazi to izraženiji ukoliko ona pada u period vikenda ili praznika) (279). Konzumacija i sklonost prema slatkim značajno su više u premenstruacijskom periodu. Zanimljivo je i zapažanje da su osobe koje su manje ograničavale unos namirnica prijavljivale manje menstruacijskih tegoba i bolje raspoloženje (280). Prosječni dnevni unos energije veći je u lutealnoj fazi od folikularne, dok je u ovoj fazi i unos ugljikohidrata i masnoća značajno viši nego li u folikularnoj (15 i 21%) (279). Cikličke varijacije u unosu energije kroz MC imaju oblik krivulje sa dnom periovulatorno i najvišim vrijednostima u lutealnoj fazi. Na poveznici ovih pojava sa hormonskim statusom faze ciklusa ukazuje i činjenica da opisane promjene nisu dokazane u žena sa anovulacijskim ciklusima (281). Razlike u unosu energije tijekom MC mogu biti i više od 25 MJ/dan. Devetnaest različitih studija prijavilo je ovake razlike, a prosječna razlika u energiji iznosila je 1,0 MJ/dan (282). Pojava i težina premenstruacijskog sindroma (PMS), kao i nagrađivanje hranom u to vrijeme podižu energetske unos. Varijacije u leptinskim koncentracijama utječu na moć nagrade hranom te posredno utječu i na održavanje tjelesne mase i stupanj pretilosti (283). U BioCycle studiji, prospektivnoj kohortnoj studiji, provedenoj na 259 zdravih redovito menstruirajućih žena, pronađen je najveći unos proteina, posebice proteina životinjskog porijekla i energije u središnjoj lutealnoj fazi. U ovoj je fazi zamijećeno značajno povećanje apetita, žudnje za čokoladom, općenite žudnje za slatkijima, žudnje za slanim okusom, kao i totalnog indeksa žudnje za hranom u usporedbi sa menstruacijskom, folikularnom, i ovulatornom fazom MC (10). Slične rezultate dobivamo i iz studija u kojima su se koristile slike hrane (284).

Ove promjene su pokazane i na razini mozga. Moždana aktivnost snimana je tehnikom funkcionalne magnetske rezonance, u odgovoru na vizualne podražaje slikama hrane tijekom periovulatornog razdoblja, u kojem dominiraju estrogene i lutealne faze koja je karakterizirana visokom dominacijom progesterona. Podražaji su bili podijeljeni u tri kategorije – visoko i niskokalorične namirnice, te kontrolne slike. U folikularnoj fazi MC i nisko i visokokalorična hrana aktivirale su brojne kortikolimbicke moždane regije, dok su u lutealnoj fazi iste signale

izazivali isključivo podražaji visokokaloričnom hranom. Aktivacija *nucleus accumbens*-a, amigdale i hipokampusa bila je značajno viša u folikularnoj fazi za slike visokokalorične hrane u odnosu na lutealnu fazu, dok je hipokampus u folikularnoj fazi aktiviran i niskokaloričnim slikama intenzivnije nego li u lutealnoj. Suprotni obrazac aktivacije zamijećen je u orbitofrontalnom korteksu i središnjem cingulumu kod podražaja slikama s visokokaloričnim namirnicama. Ovim se pokazuje postojanje utjecaja MC na moždani odgovor na vizualne karakteristike hrane. Pretpostavlja se kako spolni hormoni moduliraju aktivnost kortikolimbickih moždanih struktura, uz posrednu izmjenu prehrambenih obrazaca tijekom MC (285). Slična opažanja dobivena su i elektrofiziološkim odgovorom na slike hrane kroz faze MC. Snimao se EEG, kako bi se prikazala pojava kasnih pozitivnih potencijala (LPP) na vizualni podražaj. Prikazani su prosječni, slični LPP u tjemnim regijama kroz sve faze MC, koji su bili nešto izraženiji u lutealnoj fazi. Veći LPP-i prikazali su se nakon podražaja visokokaloričnom hranom. U lutealnoj fazi stvarali su se, pod utjecajem slika visokokalorične hrane, veći parijetalni LPP-i (286).

Izbor hrane pod utjecajem je njezina okusa i teksture. Masti su odgovorne za privlačnost većine namirnica te u značajnoj mjeri doprinose zadovoljstvu pri konzumaciji. Namirnice bogate masnoćama obično su intenzivnijeg okusa, raznovrsne su, ali su isto tako i izuzetno bogate energijom. Zbog poveznice pretjeranog energetskeg unosa i razvoja pretilosti i kardiovaskularnih rizika, kao i manjka adekvatnih fizioloških mehanizama za ograničavanje unosa masnoća, stupanj konzumacije masti u modernom društvu uvjetovan je kognitivnim faktorima i dostupnošću masnoća. Na društvenom nivou, konzumacija masti određena je uglavnom ekonomskim čimbenicima, kakvi su na primjer urbanizacija i dohodak. U bogatim društvima, kontrola unosa masti ovisna je o nutricionističkoj edukaciji i interventnim programima (287). Cikličke su fluktuacije u koncentracijama lipida pod utjecajem kako endogenih, tako i egzogenih steroida. Primjećene su značajne razlike u koncentracijama slobodnog i esterificiranog kolesterola za vrijeme menstruacijskog ciklusa. Ove su koncentracije najniže tijekom menstrualne faze urednog ovarijalnog ciklusa, dok su najviše nađene u žena koje koriste OHK. U istih je ispitanica nađena i najviša koncentracija triglicerida, kao i koncentracija apo A1 i apo B lipoproteina. Koncentracija kolesterola tijekom menstruacije počinje rasti tijekom folikularne faze, da bi u lutealnoj opet počela opadati. Porast koncentracije triglicerida nakon menstruacije je

bio prisutan, ali nije bio statistički značajan. Po ukidanju OHK, koncentracije kolesterola vraćaju se na normalni nivo, dok viša koncentracija triglicerida perzistira još neko vrijeme (288).

Fiziološki, estrogeni igraju vodeću ulogu u nastajanju i ograničenju pretilosti u žena. U sinergiji s genima odgovornima za stvaranje masnog tkiva u žena reproduktivne dobi, estrogeni utječu na distribuciju tjelesne masti, povećavajući genitofemoralno odlaganje masti, uz istodobno smanjenje centralnog odlaganja masti, čime se postižu i njihovi kardioprotektivni učinci. Rastuće koncentracije estrogena početkom ciklusa postupno oslabljuju apetit tijekom folikularne i ovulatorne faze MC (289).

Progesteron je povezan sa prehranom u lutealnoj fazi MC, no manje izravno nego estrogeni. Progesteron stimulira povremena prejedanja (engl. "binge eating"), kao i prejedanje u odgovoru na negativne emocije tijekom lutealne faze MC. Utjecaj estrogena na pre-ovulatorno smanjenje apetita odvija se vjerojatno posredno, putem kolekistokinina koji stvara osjećaj sitosti (290). Estrogeni centralnim djelovanjem povećavaju potencijal ovog gastrointestinalnog hormona da ostvari dojam sitosti. Smanjenje interesa za slatko u folikularnoj fazi također je pod utjecajem estrogena. Podaci dobiveni novijom tehnikom funkcionalnog moždanog prikaza sugeriraju kako kolebanja ovarijalnih steroida utječu na prehranu preko strijatalnog dopaminergičkog puta, procesuiranjem hedonističkog doživljaja okusa. Preko lateralnog prefrontalnog korteksa estrogeni utječu na kognitivnu inhibiciju konzumacije (289).

Visceralna debljina značajan je marker rizika za kardiovaskularne i onkološke bolesti, kao i za dijabetes. Žudnja za kaloričnom hranom u premenstruacijskoj fazi povezana je sa nastankom visceralne debljine. Opseg struka, koji je mjerilo visceralne debljine, veći je u žena sa izraženim PMS-om. Usporedbom žudnje za kaloričnom hranom u premenstruacijskoj i folikularnoj fazi kod ispitanica s urednim i povećanim opsegom struka, pronađeno je kako abdominalno pretila žene imaju značajno povišene parametre „indeksa žudnje“ u odnosu na žene umjereni povećanog opsega struka. Rezultati su ostali statistički značajni i nakon uključenja ITM-ja, ukazujući na opasnost procesa centralne akumulacije masti (291).

Dokazano je kako estrogeni inhibiraju apetit, dok ga progesteron i testosteron stimuliraju. Androgeni mogu promovirati bulimiju stimulacijom apetita i redukcijom kontrole impulsa, što je dokazano uspješnom primjenom antiandrogenskih lijekova u tretmanu bulimije. Androgeni su

uključeni i u mehanizam nastanka abdominalne pretilosti u žena. S druge strane, hormonsko nadomjesno liječenje koje sadrži estrogene zaustavlja porast tjelesne mase i akumulaciju abdominalne masti u menopauzi (292).

Uz kritičnu ulogu u reprodukciji, estradiol kontrolira unos i potrošnju energije, djelujući direktno na anoreksogene i oreksogene neurone u hipotalamusu. Estradiol djeluje i indirektno, putem perifernih medijatora, kakav je peptid sličan glukagonu-1 (GLP-1). Kao i estrogene, analozi GLP-1 djeluju na receptore u hipotalamusu. Pokazali su se uspješnima u terapiji pretilosti i dijabetesa tipa 2 u žena. Pad koncentracije ili narušavanje ravnoteže u koncentracijama estrogena utječe na moždanu osjetljivost na inzulin. Na ovaj način može nastati moždana inzulinska rezistencija, čija je posljedica nastanak Parkinsonove ili Alzheimerove bolesti. Ispravna upotreba preparata estrogena i GLP-1 analoga može, uz terapiju pretilosti djelovati i neuroprotektivno, reducirajući mehanizme koji dovode do neurodegenerativnih bolesti i narušavanja mentalnog zdravlja (293).

Sposobnost tjelovježbe, a posebice tjelesna izdržljivost variraju tijekom MC, pod utjecajem ovarijalnih steroida. Najveće poboljšanje izdržljivosti zapaža se u središnjoj lutealnoj fazi. Estrogeni promoviraju izdržljivost tijela promjenom metabolizma ugljikohidrata, proteina i masti, dok progesteron djeluje antagonistički. Estrogeni poboljšavaju dostupnost glukoze i njezino preuzimanje od strane miocita, čime se pribavlja pogonsko gorivo za kratkotrajne vježbe. Ovaj proces može biti blokiran progesteronom. Visoke koncentracije estrogena u lutealnoj fazi dopunjavaju glikogenske rezerve, što se ne događa u estrogenima siromašnoj ranoj folikularnoj fazi. U lutealnoj fazi estrogeni reduciraju ovisnost o glikogenskim rezervama za vrijeme vježbanja, podižući iskorištavanje slobodnih masnih kiselina i oksidativni kapacitet, promovirajući izdržljivost. Pretpostavlja se da su ovi učinci postignuti stimulirajućim djelovanjem estrogena na 5'-AMP-aktiviranu protein kinazu. Oba ovarijalna steroida suprimiraju glukoneogenezu tijekom vježbanja, što može oslabiti dugotrajnu izvedbu vježbi, ako nema adekvatnog energetskog unosa. U ovom kontekstu unos proteina je osobito važan za vrijeme dominantno progesteronske faze, jer je progesteron usmjeren na katabolizam proteina, za razliku od estrogena koji katabolizam suprimira (294).

Vježbe izdržljivosti koje dovode do 70%-tnog, ili još višeg iskorištavanja kisika suprimiraju apetit djelimice preko hormona koji ga reguliraju. Brzo i snažno vježbanje utječe na oreksogeni

hormon (acilirani ghrelin) i anoreksogene hormone (peptid YY i kolekistokinin). Vježbanje podiže koncentraciju E2 i P značajnije u lutealnoj, nego li u folikularnoj fazi (295).

U posljednje vrijeme intenzivno se istražuje hormonska regulacija apetita putem supstanci koje djeluju istodobno centralno, kao što su CRH (kortiotropin oslobađajući čimbenik), neuropeptid Y i leptin, te periferno, kao kolekistokinin i somatostatin. U žena u prirodnom ciklusu koncentracija leptina značajno raste između menstruacije i ovulacije (296).

Spolni hormoni i glukokortikoidi igraju važnu ulogu u dugotrajnoj regulaciji metabolizma. Uloga ovih hormona u regulaciji apetita i nastajanju promjena tjelesne težine mijenja se tijekom života, kao i u trudnoći i tijekom laktacije. Razvoj pretilosti i poremećaja u prehrani barem su djelomično pod utjecajem spolnih hormona.

Trudnice imaju značajno niže rezultate ukupnih njušnih i okusnih testova, dok se kod izolirane njušne osjetljivosti ne opažaju značajne razlike. Značajne su razlike u hedonističkoj vrijednosti mirisa, jer trudnice neke mirise (kava, cigaretni dim, rum...) ocijenjuju značajno negativnije nego prije trudnoće (297). Trudnoća se stoga ne može ocijeniti kao generalizirano stanje povišene kemosenzitivnosti, dapače moguće je i općenito smanjenje njušne oštine tijekom trudnoće (5). Olfaktorni sustav u ranoj trudnoći djeluje kao prva linija obrane od potencijalno štetnih supstanci iz okoline, dok promjene i atenuacija okusnog sustava omogućavaju veći unos elektrolita i šire izvore nutrijenata. U trudnoći se opaža sniženje okusne funkcije u odnosu na stanje prije nje, a slične promjene opažaju se i neko vrijeme po porodu. Prag okusa trudnoća ne mijenja značajno, ali se povećava sklonost slanom okusu u drugom trimestru u odnosu na prvi, i treći te postpartalno (298).

Terapija spolnim hormonima, poput hormonskog nadomjesnog liječenja, djeluje povoljno na apetit i sprečavanje nastanka androidne pretilosti. Trenutno su u razvoju pokušaji sinteze analoga endogenih neurohumoralnih aktivnih tvari, posebice neuropeptida Y i leptina u formu lijekova koji bi pomagali u liječenju pretilosti (299).

Serumske koncentracije leptina značajno variraju kroz MC. Zapaža se stabilno povećanje koncentracije, počevši od folikularne faze, kroz pre-ovulatornu, sa vršnim vrijednostima u lutealnoj fazi. Ove se fluktuacije uočavaju kod žena uredne tjelesne mase, kao i kod pretilih žena.



Između ovih skupina značajno su više koncentracije leptina u grupi pretilih. Nije dokazana poveznica u koncentracijama leptina i estradiola (300).

Serumski ghrelin značajno je niži u pretilih nego li u žena uredne tjelesne mase, posebice za vrijeme folikularne faze. Serumske koncentracije adiponektina značajno opadaju kroz MC u grupi žena uredne tjelesne mase. Isti se trend ne učava u skupini žena pretjerane tjelesne mase. U ovih je žena serumski adiponektin značajno niži nego li u žena uredne mase u svim fazama MC. Koncentracije adiponektina nisu u vezi sa koncentracijama estrogena ni u jednoj skupini. Nedostatak fiziološke varijacije koncentracije serumskog adiponektina kod pretilih žena ukazuje na sudjelovanje adiponektina u kompleksnom mehanizmu ženske neplodnosti povezane s pretilošću (301),(302).

Fiziološke alteracije koncentracija cirkulirajućeg E2 i P nemaju značajnijeg utjecaja na promjene u koncentraciji leptina tijekom urednog menstruacijskog ciklusa (279). U folikularnoj fazi MC koncentracije estradiola i leptina su u negativnoj korelaciji. S druge strane, negativna je korelacija opažena između koncentracija leptina i habitualnog konzumiranja slatkiša kako u lutealnoj, tako i u folikularnoj fazi MC. SHBG je u lutealnoj fazi u pozitivnoj korelaciji s žudnjom za slatkim, kao i za drugom hranom bogatom ugljikohidratima (303).

Primjenom hijerarhijske klaster analize definirane su dvije grupe žena: jedna sa visokim estradiolom, visokim odnosom E2/leptin te visokim statusom žudnje za ugljikohidratima i slatkim, te druga grupa žena s niskim estradiolom, niskim odnosom E2/leptin i nižim statusom žudnje. Osovina estradiol-leptin može biti determinanta žudnje u lutealnoj fazi MC, te biti uključena u habitualne prehrabene obrasce u menstruirajućih žena (304).

Koncentracije glukagona u pretilih muškaraca i muškaraca uredne tjelesne mase dvostruko su veće od koncentracija u pretilih i vitkih žena (305), što upućuje na farmakološke mogućnosti glukagona u tretmanu pretilosti u budućnosti (306). Bazalne koncentracije inzulina u plazmi koreliraju sa masom masnog tkiva osobe. Pretpostavlja se da tonički signali inzulina prema CNS-u sudjeluju u homeostazi tjelesne energije i u signaliziranju stupnja pretilosti (307),(308). U pokusima s aplikacijom inzulina prije obroka utvrđen je značajan pad osjećaja gladi i energetskeg unosa, s posljedičnim mršavljenjem kod muškaraca, ali ne i žena. Efekti mršavljenja uz primjenu inzulina nisu uočeni u pretilih muškaraca, što svjedoči da debljina stvara inzulinsku

rezistenciju. Nasuprot tome, inzulin je inducirao bolje rezultate u memorijskim testovima u žena, ali ne i muškaraca (309). Uz inzulin, beta-stanice pankreasa luče i amilin, peptid koji također ima inhibitorni učinak na apetit te bi mogao biti korišten u razvoju modernih lijekova protiv pretilosti (310). Bazalne plazmatske koncentracije leptina, kao i inzulina, vezane su uz ukupnu tjelesnu masnoću te šalju mozgu signale o stanju masnih rezervi. Kod žena je koncentracija leptina po kilogramu masne mase veća od koncentracije u muškaraca. Postmenopauzalne žene imaju manje leptina po kilogramu masti od premenopauzalnih, ali još uvijek više od muškaraca (311), (312). Serotonin (5-hidroksitriptamin – 5HT) je hormon koji ima važnu ulogu u postizanju sitosti i osjećaju nagrade nakon konzumacije određenih namirnica. Agouti-srodni protein (AgRP) kojeg proizvode neuroni koji sadrže neuropeptid Y inverzni je agonist melanokortikotropinskog receptora 4 (MC4). Nalazi se u hipotalamusu, u nukleusu arkuatusu. Djeluje parakrino, povećava apetit, izaziva smanjenje bazalnog metabolizma i potrošnje energije. U ljudi je najmoćniji i najdulje aktivni promotor apetita. Inhibira ga leptin, a aktivira ghrelin (313),(314). U miševa je dokazana selektivna uloga AgRP u perioovulatornom smanjenju apetita (315).

Oksitocin utječe na različite behavioralne, fiziološke, i psihoške funkcije, uključujući apetit i regulaciju tjelesne težine. Centralne i periferne koncentracije oksitocina pod izrazitim su utjecajem gonadalnih steroida, posebice estrogena. Poznato je da su anorektični efekti estrogena u glodavaca djelimice posredovani oksitocinom. Serumske koncentracije oksitocina povišene su u ovulatornoj fazi fiziološkog ciklusa, kao i na dan aplikacije hCG-a kod indukcije ovulacije u postupcima potpomognute oplodnje, generalno prateći koncentracije estrogena. Inverzno koreliraju s koncentracijama progesterona (316). Utjecaj njuha, ITM-a, pušenja, faze MC i OHK na hedonistički doživljaj konzumacije zamijećen je u istraživanju Hartman-Petrycke i sur. za šest od dvadeset i četiri ponuđene namirnice. Najznačajniji čimbenik koji je utjecao na sklonost hrani je hormonski status ispitanice (317).

Hormoni jajnika imaju središnju ulogu u fiziološkom održavanju moždane funkcije, kao i u odgovoru na okolišne čimbenike. Postoje brojni dokazi za utjecaj edogenih i egzogenih hormona na emocije i kognitivne procese. Funkcionalnom magnetskom rezonancom mogu se dobro prikazati kortikalne i subkortikalne strukture (amigdala, prednji cingulantni korteks, donji frontalni girus) uključene u ove procese, koje se pobuđuju na različite načine u različitim fazama

MC koje se odlikuju niskom ili visokom koncentracijom estrogena i progesterona (318). Tijekom MC uočene su suptilne fluktuacije u sposobnosti prepoznavanja tuđih emocija. Ovarijalni steroidi utječu na točnost u prepoznavanju emocija sa slika lica u različitim afektivnim stanjima, kako u žena sa prirodnim MC, tako i u korisnica OHK. Nije dovoljno razjašnjeno da li specifične koncentracije endogenih i egzogenih hormona selektivno utječu na sposobnost prepoznavanja emocija. Najniže raspoloženje u ispitanica otkriveno je u folikularnoj fazi ciklusa, te se dovodi u vezu sa niskom koncentracijom progesterona. Nađena je pozitivna korelacija koncentracije progesterona i vremena reakcije, što je u skladu sa prethodnim zaključcima kako progesteron usporava emocionalno procesuiranje (319). Istodobno, u folikularnoj su fazi i najlošije sposobnosti prepoznavanja emocionalnih ekspresija drugih osoba. U ranoj folikularnoj fazi žene najtočnije prepoznaju ljutita lica i ekspresiju gađenja. Tugu prepoznaju bolje od žena u lutealnoj fazi (320). Žene u folikularnoj fazi imaju tendenciju tumačenja slika neutralnih emocija kao negativnih. U ovulatornoj fazi ovakva se tumačenja facijalne ekspresije nalaze samo u ispitanica koje svoj trenutni afekt navode kao negativan. Ustrašenost se bolje prepoznaje u ovulatornoj nego li u folikularnoj fazi. Estrogeni negativno utječu na sposobnost prepoznavanja ljutnje, ali u manjoj mjeri i ostalih negativnih emocija (320). Iako su prethodno egzogeni hormoni iz OHK dovodeni u vezu sa lošijom procjenom afekta u korisnica OHK, u istraživanju Kimmiga i suradnika to nije potvrđeno (321). Suptilne promjene u emocijama su konzistentnije i čvrsto povezane s koncentracijom progesterona i lutealnom fazom MC, puno više nego li što su povezane s koncentracijom estrogena tijekom ciklusa (322). Tijekom lutealne faze MC, tijelo žene sprema se za trudnoću dramatičnim porastom u koncentraciji progesterona. Pretpostavlja se da je jedna od uloga progesterona u funkcionalnim fiziološkim promjenama koje će pomoći budućoj trudnici da savlada društvene izazove (izbjegavanje društvenih prijetnji, sticanje saveznika). Povećanje koncentracije progesterona u lutealnoj fazi predleži povećanju društvene budnosti – povećanju osjetljivosti na društvene signale potencijalnih prilika i opasnosti. U ovoj fazi pod utjecajem MC viša je točnost prepoznavanja izraza lica, te povećana pažnja na društvene stimulanse (323). Usporedbom koncentracija estradiola, progesterona, testosterona FSH, LH i rezultata prostornih testova pronađene su značajne razlike u prostornoj orijentaciji ispitivane Testom mentalne rotacije. Visoke vrijednosti nađene su tijekom menstruacije, a niske vrijednosti tijekom središnje lutealne faze. Testosteron je pokazao značajno pozitivno djelovanje

na prostornu orijentaciju, dok je estrogen djelovao suprotno. Ovi rezultati upućuju na modulacijski učinak estradiola i testosterona na prostorno prepoznavanje tijekom MC (324).

Homeostatski energetske balans pod kontrolom je hipotalamusa, dok su regije mozga odgovorne za kontrolu osjećaja nagrade (amigdala, putamen i insula) i kognitivnog odlučivanja (prednji cingularni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks) uključene u stvaranje hedonističkog odgovora pri konzumaciji hrane. Žene s urednim MC i korisnice monofazičke OHK snimane su u središnjoj folikularnoj i središnjoj lutealnoj fazi ciklusa tehnikom funkcionalne magnetske rezonance, u gladovanju i sitosti na podražaje slikama hrane. U žena s regularnim ciklusima primijećena je značajnija aktivacija na podražaj slikama hrane u području moždanih regija odgovornih za homeostazu i nagrađivanje, kao i u izvršnim frontalnim i aferentnim vidnim regijama tijekom lutealne faze MC u odnosu na središnju folikularnu fazu. Utjecaj gladi na ove strukture najizraženiji je u vizualnom korteksu. Kod žena na OHK, čija hormonska podloga odražava trajno visoku koncentraciju progesterona, nalik na trajnu lutealnu fazu, primijećen je i sličan obrazac moždane aktivacije. Koncentracije androgena, kortizola, testosterona i inzulina značajno su korelirale sa aktivacijom vidnih regija i centara za nagrađivanje. Iz ovoga se zaključuje kako hormonski mehanizmi utječu na homeostatske, emocionalne odgovore, kao i na obrasce pažnje pobuđene prehranbenim podražajima (325). Slike ukusne hrane aktiviraju gustatorni korteks za okus i nagradu. Za razliku od pejzažnih slika, fotografije hrane aktiviraju desnu inzulu/ operkulum i lijevi orbitofrontalni korteks, koji su uključeni u okusno procesuiranje. Slike hrane također aktiviraju vizualne kortikalne regije koje predstavljaju oblik predmeta. Zajednički, ove moždane regije doprinose stvaranju neuralnog kruga koji predstavlja svijest o hrani. Ovaj se krug aktivira i tijekom stvarne konzumacije hrane i tijekom gledanja njezine slike (132).

Zamjetne razlike uočene su između muškaraca i žena, kao i između mužjaka i ženki glodavaca u ponašanju koje je usmjereno okusnim podražajima. Poznate su razlike u okusnim sklonostima, pragu otkrivanja i reaktivnosti na ove poticaje. Manipulacija spolnim hormonima tijekom ranog postnatalnog razvoja, te promjene u koncentracijama cirkulirajućih estrogena u odrasloj dobi dramatično mijenjaju obrazac ponašanja jedinke. Receptori za spolne hormone izraženi su u različitim jezgrama pridruženima centralnom okusnom putu, što ukazuje na to da spolni steroidi moduliraju centralno procesuiranje okusa. Elektrofiziološki zapisi iz moždanog stabla glodavaca

upućuju da je okusno pobuđivanje slatkim stimulusima za vrijeme ranog razvoja oblikovano utjecajem ovarijalnih hormona, dok je aktivnost promijenjena pri stimulaciji gorkim poticajima. Spolne razlike u okusu potječu već s nivoa okusnog pupoljka. U ovariektomiranih štakorica tretman estradiolom snižava aktivnost *chordae tympani* tijekom stimulacije kuhinjskom solju, što pokazuje kako su štakorice manje osjetljive na koncentrirane otopine NaCl u vrijeme visoke koncentracije estrogena (326). Iako ne postoje dokazi da se reaktivnost *chordae tympani* razlikuje između intaktnih mužjaka i ženki, glosofaringealni odgovor je niži u intaktnih ženki, kako za NaCl, tako i za natrijev acetat. Odgovor ovog živca na limunsku kiselinu također je u štakorica viši u odnosu na štakore (203). Spolne razlike u sklonostima prema NaCl mogu se pripisati promjenama u gustatornom procesuiranju povezanim sa estrogenima. U usporedbi s mužjacima ovariektomirane štakorice sa i bez supstitucije estrogenima konzumirale su intenzivnije i češće visoko koncentrirane otopine NaCl, iz čega se zaključuje kako su ženski štakori manje osjetljivi na slano od muških. Iako manje izražena, primjećena je i razlika u konzumaciji šećera, posebno pri nižim koncentracijama šećera, kojega su obje skupine štakorica konzumirale manje od mužjaka. Iz ovoga se pak zaključuje kako su ženke štakora manje osjetljive na niže koncentracije slatkoga (327). Čini se da estrogen u štakora igra malu ulogu u medijaciji okusnog odgovora na slatko, te da su spolne razlike u okusnom odgovoru u štakora jasne i leže u podlozi prehrambenih razlika među spolovima. Iz rečenoga zaključujemo kako spolne razlike u sklonosti slanome treba povezivati sa razlikama u procesuiranju slanog okusa, koje uključuju i akutne i razvojne efekte estrogena (326).

Brojne kliničke studije potvrđuju da su ženke glodavaca osjetljivije od mužjaka na bihevioralne efekte stimulacijskih supstanci te da je estradiol uključen u ove razlike. U ljudi subjektivni je odgovor na stimulaturna sredstva intenzivniji u folikularnoj fazi (koju karakteriziraju niske koncentracije kako estrogena, tako i progesterona), nego li u lutealnoj fazi (visoki estradiol i progesteron). Razlike između muškaraca i žena uočljive su samo u lutealnoj fazi, dok su vrijednosti u folikularnoj fazi prilično slične. Za razliku od fiziologije glodavaca, u ljudi se čini da estrogeni nemaju izrazitiju ulogu u modulaciji odgovora na stimulantna sredstva, no to djelovanje svakako ima progesteron, koji stišava bihevioralni odgovor na stimuluse (328).

Spolni hormoni sudjeluju u stvaranju razlika u ponašanju spolova. Utječu na vizualno procesuiranje, odabir partnera, emocije i prepoznavanje i moždano-perceptualne asimetrije (329).

MC utječe na percepciju prostornih odnosa. Visoke koncentracije ovarijalnih hormona poboljšavaju učinkovitost u zadacima u kojima su žene obično nadmoćne. Nasuprot tome, u zadacima koje obično bolje izvode muškarci, najbolji učinci u žena primjećuju se u fazama MC kada su spolni hormoni na najnižoj razini. Najbolji rezultati testova prostorne orijentacije, zadataka mentalne rotacije koji uključuju rotaciju trodimenzionalnih objekata oko x i y osi u žena su prisutni u menstruacijsko vrijeme kada su spolni steroidi na najnižoj razini. U žena rezultati su najlošiji u lutealnoj fazi, lošiji od rezultata žena iz folikularne i menstrualne faze, kao i u korisnica OHK. Nije pronađena poveznica između visine kortizola i rezultata na ovim testovima. Lošiji rezultati žena u lutealnoj fazi ne mogu se pripisati stupnju stresa, uspješnosti ili promjenama raspoloženja (330). Nasuprot ovim testovima, zadaci verbalne fluentnosti, u kojoj su žene obično nadmoćne, iskazuju se za središnje lutealne faze, uz vrhunac koncentracije ovarijalnih steroida. Jasno je da postoje i druge varijable, socijalne i psihološke, koje su odgovorne za nadmoć muškaraca i individualne razlike u prostornoj orijentaciji, no niske koncentracije ženskih spolnih hormona potenciraju efekte tipične za muški kognitivni profil (331).

Spolne su razlike u neuralnom procesuiranju predmet interesa i zbog dokaza o dominaciji anksioznosti i poremećaja raspoloženja u žena. Iako je pokazano kako se emocionalno procesuiranje između faza MC razlikuje, rijetko su kolebanja u hormonskom statusu unutar MC uzimane u obzir u istraživanju ovih razlika. U odnosu na muške ispitanike, kod žena su se tijekom snimanja funkcionalne magnetske rezonance na podražaj određenom emocijom u različitim fazama MC pobuđivale različite regije mozga. Na osnovu ovih rezultata uočljiva je poveznica faze MC i određenih spolnih razlika u percepciji emocija i iskustvu, što upućuje na biološku tendenciju ka deficitu osjećaja zadovoljstva i nagrade tijekom kasne lutealne faze, koji bi mogao biti u podlozi nastanka premenstruacijskog disforičnog poremećaja (PDD) (332). Poznato je da žene s premenstruacijskim disforičnim poremećajem imaju naglašeno negativno raspoloženje i kognitivne deficite. Ove žene pokazuju pojačan apetit (pojačan unos hrane i krize žudnje za njom) te povišen unos alkohola u premenstruacijskoj fazi MC. PDD je povezan s većim indeksom tjelesne mase. Zanimljivo, povećan unos energije zamijećen je također u premenstruacijskoj fazi zdravih žena, bez PDD-a. Najznačajnije su razlike nađene u konzumaciji šećera i alkohola, koje u znatno većim količinama od zdravih žena konzumiraju premenstruacijski žene s PDD-om. Povećanje unosa ovih nutrijenata korelira pozitivno s

intenzitetom PMS tegoba (333). U žena s PDD-om intenzivno slatka hrana izaziva povećanu žudnju, emocionalnu reakciju i pozitivni implicitni odgovor, više od ostalih namirnica. U lutealnoj fazi ove žene žude posebice za visoko slatkim i masnom hranom. Žene s premenstruacijskim disforičnim poremećajem imaju izraženiju osjetljivost na nagradu, intenziviji emocionalni odgovor, pozitivni implicitni stav i krize žudnje za slatkim i masnom hranom (334). Do danas nije rasvijetljen cijeli raspon simptoma PDD. U ovih žena nađena je značajna razlika u raspoloženju tijekom lutealne faze u odnosu na folikularnu, kao i u odnosu na lutealnu fazu u ispitanica bez PDD. Slabije su im performanse u izvođenju verbalnih, motoričkih i kognitivnih testova u odnosu na žene bez PDD. Trenutno prevladava mišljenje kako bi za ove promjene mogao biti odgovoran specifični deficit serotonina, pa se u terapiji PDD-a preporučaju lijekovi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRIs) (335).

Pretila žena s PDD-om unose značajno više energije i svih vrsta makronutrijenata premenstruacijski, u odnosu na postmenstruacijsku fazu. Povećan im je unos masnoća, ugljikohidrata, a posebno jednostavnih šećera, uz znatno niži unos proteina. Također, značajno češće i jedu od žena bez PDD-a. Pretila žena bez PDD-a unose više energije i masnoća, ali ne i ostalih makronutrijenata (336). U premenstruacijskoj fazi mnoge žene imaju uz krize žudnje za određenom hranom i smanjenu želju za vježbanjem, te negativnu sliku o svom tijelu. Iako su izvan PM faze mnoge žene u nekom obliku restriktivne dijeta i/ili intenzivnog vježbanja, u PM fazi ovaj je životni "red" narušen krizama PM žudnje za izvjesnom hranom, glađu, umorom, bolovima i općim lošim osjećajem. Manjina žena s PMS tegobama u ovoj fazi se primiri, i posveti sebi, dok se većina muči osjećajem krivnje, sramom, osjećajem gađenja spram vlastitog tijela te se fizički iscrpljuje intenzivnim vježbanjem, koje se, kao i restriktivna dijeta nekritično preporučuje za smanjenje PMS tegoba (337).

U kontekstu mogućih utjecaja okusnih promjena na prehrambene obrasce istraživane su i pacijentice sa anoreksijom nervosom (AN). Promjene u okusnoj osjetljivosti u žena s AN ne uključuju pad u hedonističkom doživljaju okusa. Ne može se reći da su opažene promjene u okusnoj osjetljivosti uzrok za njihov negativni stav prema konzumaciji hrane. Promjene u okusnoj osjetljivosti svakako utječu na percepciju namirnica u žena sa AN. Manje negativna hedonistička procjena koncentracija NaCl i natrijeva glutamata iznad praga okusa, kao i manjak razlika u hedonističkoj procjeni otopine šećera u ovih pacijentica, upućuju da zapažene razlike u

percepciji slanog, slatkog i umami okusa nisu glavni čimbenici koji stvaraju negativan stav prema prehrani (338).

#### 1.8. OSTALI ČIMBENICI KOJI MOGU UTJECATI NA OSJET NJUHA I OKUSA

Utjecaj osjeta njuha i okusa na opstanak i kvalitetu života jasno je dokazan, usprkos tendencijama da se ova dva osjeta zajedno sa somato-senzornim osjetima (dodir, osjet topline i bola), svrstaju u skupinu manje važnih osjeta. Saznanja da je glavna doživljaja hrane određena mirisom, potpuno je nepravredno potisnula okus u pozadinu. Nasuprot tome, evolucijski je okus definiran kao jedan od najotpornijih i najvitalnijih alata za opstanak vrste. Čak i preturna novorođenčad na slatki okus reagiraju intenzivnim refleksom sisanja, dok se negdje oko 4-6 mjeseca života razvija i interes dojenčeta za slano (339). Redukcijom ili gubitkom njuha, što se događa relativno često, prehrana je teško pogođena, jer osoba gubi interes za jelo. Gubitak okusa, koji se znatno rjeđe događa reflektira evolucijsku brigu za očuvanje ovog osjeta. Osobe koje izgube okus, osim gubitka interesa za jelo, često razvijaju i teškoće u palatalizaciji i gutanju hrane, jer im se ona doima slamnato, pa ju otežano gutaju. Stoga su u ovoj skupini značajno veći gubici na težini zbog prehrambene disfunkcije, nego li u skupini s gubitkom njuha (340).

Slabljenje osjeta njuha i okusa teško je mjerljivo. Za razliku od etabliranih istraživanja osjeta vida i sluha (te, djelimice i osjeta bola), ne postoje kvalitetne epidemiološke studije o oštećenju sposobnosti njušenja i kušanja. Također, zamijećeno je i da se podaci dobiveni laboratorijskim ispitivanjem ne slažu u potpunosti s podacima dobivenima iz epidemioloških istraživanja iz opće populacije (341). Podaci o prevalenciji oštećenja njuha i mirisa u općoj populaciji neprecizni su, i uglavnom predstavljaju rezultate translacijskih studija koje su se bavile prikazom podudarnosti rezultata dobivenih iz eksperimentalnih laboratorijskih ili kliničkih istraživanja s rezultatima epidemioloških pokazatelja dobivenih rješavanjem upitnika, samospitivanjem, ili pak testiranjem ispitanika u odabranom uzorku opće populacije (341). Najvažniji općeniti modifikatori percepcije okusa i mirisa uključuju spol, dob, genetske čimbenike, etnicitet, neke bolesti, debljinu, gladovanje, uporabu nekih lijekova te hormonalne oscilacije, posebice one vezane uz trudnoću i menstruacijski ciklus (94), (3), (153), (154), (342), (156), (157), (158), (159), (4), (160), (161), (5), (6).



### 1.8.1. Pušenje

Pušenje nedvojbeno umanjuje kvalitetu testova njuha i okusa u ispitanika iz opće populacije (343), a dokazano dovodi do oštećenja osjeta njuha (343), što se rehabilitira prestankom pušenja. Njušna disfunkcija postoji u ogromnom broju ljudi koji je nisu svjesni. Računa se da oko 19% svjetske populacije ima neki oblik njušne disfunkcije (344), (345), koja je povezana s gubitkom kvalitete života (346), slabljenjem tjelesnog i mentalnog zdravlja (347), povećanjem mortaliteta (348), (349) i povećanim rizikom od neurodegenerativnih bolesti (350). Pušenje se povezuje se kontinuiranom reverzibilnom upalom nosne sluznice i sinusa (351). Prestanak pušenja i liječenje upale olfaktornog epitela dovode do poboljšanja smetnji i restauracije njuha (352). Alternativni mehanizam utjecaja pušenja na njuh nastaje oštećenjem neuralnih puteva, koji su direktno uključeni u funkciju njuha. Poznato je da su njušne lukovice pušača znatno manje od lukovica u nepušača (353) te da mozak pušača sadrži znatno manje sive moždane mase od nepušačkog (344). Pušenje je često povezano i s mnogim drugim nezdravim navikama, kao što su loša prehrana (354), (355), pretjerano unošenje energetski bogate hrane (356) i pretjerano unošenje alkohola (357).

Pušenje i obiteljska povijest alkoholizma imaju utjecaja na percepciju slatkog okusa. Pušenje se povezuje sa smanjenjem osjetljivosti na slatko, dok obiteljska povijest alkoholizma ima poveznicu s pojačanom žudnjom za slatkim (358). Ova saznanja mogla bi imati značaja u epidemiološkim istraživanjima određenih socijalnih grupa.

Pušenje može direktno i indirektno utjecati na okusnu funkciju, a stupanj utjecaja određen je razinom izloženosti cigaretnom dimu. Velika izloženost nikotinu i ostalim sastojcima cigaretnog dima uzrokuje smanjenje broja okusnih pupoljaka u životinja (359) i ljudi (360),(361). Pušenje je, također, povezano sa cijelim nizom čimbenika rizika za nastajanje okusne disfunkcije; i povremeni i stalni pušači imaju znatno veću učestalost respiratornih infekcija (362),(363),(364), koje su dokazano vezane uz slabljenje okusnih sposobnosti (177). Kronična izloženost duhanu smanjuje proizvodnju i protok sline, uzrokujući suhoću usta (*Xerostomia*), koja ima cijeli niz nepovoljnih učinaka na okus i oralne senzacije (365),(366). Istraživanja Berube i suradnika

ukazala su na slabiju sposobnost pušača da na vrhu jezika percipiraju gorko i slatko (367), što ukazuje na specifičnost pušenja u promjeni osjeta na vrhu jezika.

### 1.8.2. Prehrana

Direktni utjecaji sitosti i gladi te prehrane na osjete njuha i okusa nisu još dobro istraženi. Ovi su kemijski osjeti povezani s apetitom, putem kompleksnog hedonističkog ocjenjivanja hrane. Poznato je da stanje gladi povećava njušnu osjetljivost, kao i osjetljivost na slatke i slane okuse, dok je u sitosti najviše izražena osjetljivost na gorko (4). Izbor namirnica u prehrani ljudi i životinja ovisi o njihovoj dostupnosti i osobnim preferencama, no također ovisi i o iskustvima pohranjenima u dugotrajnoj memoriji (368). Hedonistički doživljaj hrane zasniva se na procesuiranju njušnih i okusnih signala u mediodorzalnom talamusu. Ova je moždana struktura viša talamička jezgra povezana s cijelim nizom ponašanja vezanih uz kemosenzorne osjete: ona povezuje njušnu i okusnu moždanu koru sa prefrontalnim korteksom. Neuroni u mediodorzalnom talamusu dinamički predstavljaju ciljno čvorište za prevođenje njušnih i okusnih podražaja i njihovo povezivanje s različitim oblicima kognitivnog ponašanja, uključujući njušnu budnost, diskriminaciju mirisa i hedonistička svojstva hrane. Posebna grupa kemoselektivnih neurona ove multimodalne strukture šifrira palatabilnost zalogaja, reagira aktivacijom različitih regija na podražaje izazvane samo mirisom ili kombinacijom mirisa i okusa, te uključuje poveznice s prethodnim njušnim i okusnim iskustvima (368).

Postoje različite klasifikacije okusa. Po nekim autorima četiri su osnovna okusa: slatko, slano, kiselo i gorko. Nedavno su uz ova četiri okusa pridruženi još neki: okus masti, umami, okus ugljikohidrata i kokumi. Ove dodatne četiri kategorije okusa zovu se, prema nekim istraživačima i alimentarnim okusima (369), te predstavljaju perceptivni oblik za monomernu ili složenu molekulu kojoj su svojstveni. Tako okus masti korelira sa monomernim masnim kiselinama, dok u punim ustima karakteristični kremasti okus ostvaruju složeni triacilgliceroli. L-glutamat, monomernu proteinsku podjedinicu registriramo umami osjetom, dok je za detekciju složene peptidne strukture  $\gamma$ -glutamila zadužen kokumi. U svijetu ugljikohidrata jednostavne šećere detektira osjet slatkoga, dok je za složenije škrobaste ugljikohidrate odgovoran okus ugljikohidrata (369). Po istoj skupini autora bazični se okusi registriraju u usnoj šupljini i

farinksu, dok su za signalizaciju alimentarnih okusa odgovorni mahom niže položeni dijelovi probavnog trakta, konkretno želudac i tanko crijevo, koji šalju u mozak podatke o probavi i apsorpciji hranjivih tvari (369).

Osjetljivost na slatko postoji još *in utero* i utječe na refleks sisanja u prijevremeno rođene djece (370),(371). Izloženost je najvažnija varijabla u razvoju sklonosti ka slatkome (372) i važnija je od praga za slatko ili procjene intenziteta ovog okusa te je sklonost slatkome određena primarno kulturom i učenjem (358),(373).

Ispitivanja na štakorima otkrila su kako u neograničenom izboru namirnica ove životinje najradije biraju šećerima i masnoćama bogate namirnice te postupno razvijaju pretilost blažeg do srednjeg stupnja. Također, zamijećeno je kako su životinje birale hranu sa intenzivnijim okusima slatkog i masnog, čak i onda kada unesene namirnice nisu imale energijski ekvivalent stupnju ovih okusa (374). Nutritivna vrijednost unesenih namirnica imala je naknadno modificirajući učinak na dalji izbor namirnica, modifikacijom sklonosti životinje prema određenoj vrsti hrane koju percipira osjetima okusa i njuha, čime se zaključuje da stanje sitosti i uhranjenosti ima utjecaja na modifikaciju ovih osjeta (374). Ukusne namirnice bogate šećerima i masnoćama induciraju prejedanje i debljanje u laboratorijskih životinja. Osjećaj nagrade nastaje iz oralnih i postoralnih stimulusa, i može nadjačati mehanizme homeostatske regulacije energijskog balansa, što je vrlo važno za razumijevanje epidemije prejedanja i različitih poremećaja u prehrani ljudi (375). U istraživanjima osjetljivosti na slatko u ljudi pronađeno je kako osobe s vrlo izraženom osjetljivošću na slatko radije izabiru ugljikohidratno-dominantne namirnice u prehrani, posebice slatkiše, a rjeđe biraju dominantno proteinsku hranu. U njihovom mozgu mirisi hrane izazivaju intenzivniji odgovor od neprehrambenih ugodnih mirisa. Zamijećeni su viši intenziteti aktivacije frontalnog inzularnog operkuluma na podražaje mirisima čokolade i kikirikija (slatki mirisi), kao i intenzivnija inzularna aktivacija (mirisi zasićenih masnoća) na iste podražaje što govori u prilog teze kako je veća osjetljivost osobe na slatko povezana sa žudnjom za slatkom i masnom hranom te povišenom moždanom aktivnošću u centrima povezanim s osjećajem nagrade (376).

Osjetljivost gustatornog aparata na sol u čovjeka se razvija između 4. i 6. mjeseca života, a odgovor na slano je pozitivan (255),(377),(378). Djeca brzo uče kulturološke normative za prikladnost soljenja. Studije na blizancima (379) također su potvrdile kako je efekt učenja, kao kulturološki fenomen, također značajniji za interes osobe prema slanome nego li genetska

svojstva vezana uz performanse ovog okusa (380). Manjak natrija u tijelu povećava osjetljivost tijela na slano, kao i sklonost prema slanoj hrani (381),(382). Ipak, ovaj odnos nije dvosmjernan. Visoke koncentracije natrija u tijelu ne dovode do smanjivanja želje za slanim i mogu je, dapače, dodatno povećati (383). Na pragove za slano i sklonost zasoljenoj hrani utjecaj ima i vježbanje (384),(385). Općenito, zaključak je kako je za sklonost slanome većim dijelom odgovorna izloženost, a manje nasljeđene osjetne sposobnosti osobe (386).

Bjelančevine su nužni dio ljudske prehrane. Stanje uhranjenosti i eventualnog proteinskog deficita modulira neuralne odgovore na signale o vrsti dostupne hrane. U stanjima proteinskog deficita unošenjem bjelančevina aktivira se moždani centar za nagradu, što usmjerava osobu na izbor proteinski bogate hrane (387). U životinja, potreba za konzumacijom proteina usmjerava jedinku na izbor proteinski bogate hrane, a taj je izbor posredovan signalima iz namirnice (miris, okus, izgled), kao i naučenim asocijacijama povezanim s prethodnim iskustvima iz prehrane memorije (388). Postoje čvrsti dokazi da se pod utjecajem određenih aminokiselina (npr. leucina) iz hrane pobuđuju posebne živčane strukture koje kontroliraju unos hrane (389). Mnoge studije podupiru hipotezu kako su leucin i neke druge aminokiseline uključene u posebne puteve u mozgu osjetljive na nutrijente kojima se suprimira prehrana u slučaju suviška nutrijenata, što se posebice zamjećuje u visokoproteinskim dijetama (390). Nasuprot tome, manje je dokaza za utjecaj aminokiselina na adaptivne obrasce ponašanja u slučaju niskoproteinske prehrane, konkretno za mehanizme kojima bi npr. pad u koncentraciji leucina trebao predstavljati specifičan signal mozgu za promociju prehranbenih preferenci prema povećanom unosu proteina (388),(391). Signali iz probavnog trakta predstavljaju drugi mogući mehanizam za promociju orijentacije prema konzumaciji proteina. Prehrana bogata proteinima inducira čvrstu supresiju konzumacije, mnogo snažnije nego li izokalorična prehrana zasnovana na ugljikohidratima ili masnoćama. Ova proteinima izazvana sitost može biti posredovana vagalnim ili spinalnim živcima te endokrinološkim (crijevni peptidi) signalima iz probavnog trakta ili portalne cirkulacije (392),(393). Interes za namirnice bogate proteinima opada puno intenzivnije nakon konzumacije hrane bogatog proteinskog okusa, nego nakon konzumacije obroka bogatog šećerima (394).

Visokoproteinska dijeta stimulira n. vagus i inducira aktivacijski obrazac u moždanom deblu i malom mozgu, koji se razlikuje od podražaja izazvanog šećerom. Unos visoke doze proteina

podize koncentracije peptida nalik glukagonu 1 (GLP 1), peptida YY (PYY), kolekistokinina (CCK) i glukagona, uz istodobno snizenje koncentracije grelina (395),(396). Deficit proteina, nasuprot tome, podize u tijelu koncentraciju nedavno otkrivenog hormona nastalog u jetri - fibroblastnog faktora rasta 21 (FGF21), koji se javlja kao prvi signal tijela koje je u potrebi za proteinima. FGF21 je izrazito povišen u miševa, štakora i ljudi kojima su u dijeti uskraćeni proteini (397),(398). Uz poveznicu s rastom i metabolizmom, noviji radovi povezuju FGF21 s promjenama u sklonostima određenim makronutrijentima i alkoholu u ljudi (399),(400),(401),(402). Dokazano je kako egzogeni FGF21 uzrokuje supresiju sklonosti za slatko i alkohol djelujući u mozgu (403),(404). Preciznije, djelovanjem na hipotalamus, FGF21 izaziva istodobno povećavanje unosa proteina, uz smanjenje unosa ugljikohidrata (405),(406).

Okus i njuh prvi su kemosenzorni osjeti zaduženi za detekciju privlačnih prehrambenih signala, što uključuje i percepciju masnoća (407),(408). Ljudskoj vrsti prirođena je sklonost ka energetske bogatoj hrani u kojoj su masnoće važan sastojak. Ipak, iako su masti i druge energetske bogate namirnice esencijalne za opstanak, njihova pretjerana konzumacija dovodi do pretilosti. U posljednje je vrijeme zato porastao interes za istraživanjem okusa i mirisa masti u etiologiji i patogenezi pretilosti, u pokušaju pronalaska farmakoloških i nutricionističkih rješenja. Masti su energijom najbogatiji makronutrijenti (409). Izvor su esencijalnih masnih kiselina i važni medijatori energetskog balansa i stanične homeostaze (410). Masni sastojci hrane povećavaju palatabilnost i kremastu ugodnu konzistenciju hrane u ustima, povezanu s aktivacijom centara nagrađivanja u mozgu. Najvažniji elementi ovoga kruga su *nucleus accumbens* i prefrontalni korteks (411). Snaga nagrade iz ovih struktura utječe na sklonost masnoćama u prehrani na više nivoa, od kojih je većina nedovoljno istražena. Ona predstavlja važan korak u rasvjetljavanju osnova nastanka pretilosti, kao ozbiljnog javnozdravstvenog problema (412). Iako je predloženo tumačenje kako bi slabija detekcija masti uz visok unos masnoća bila uzrokom prejedanja i porastu ITM-a (413),(414),(415),(416),(417), rezultati metaanalize Tuckera i Kaisera nisu potvrdili poveznice između prepoznavanja masti, određivanja njezina intenziteta i tjelesne mase (418).

### 1.8.3. Pretilost

Osjeti njuha i okusa igraju značajnu ulogu u užitku prilikom konzumacije hrane te su stoga od velikog značaja za kontrolu prehrane. U istraživanjima na životinjama i ljudima dokazano je da se u pretilosti povećava unos kalorija, uz istodobno slabljenje gustatornih i olfaktornih funkcija ispitanika (419), od čega je olfaktorni deficit izraženiji (419). Poznato je da su malnutricija i poremećeni obrasci prehrane povezani s oštećenjem njuha, dok se utjecaj njuha u kompleksnoj etiopatogenezi nastanka pretilosti intenzivno istražuje (420). Debljanje nastaje zbog pretjerane konzumacije energetski bogatih namirnica, poglavito šećera i zasićenih masti. Istraživanja su pokazala kako pretile osobe imaju značajno lošije njušne sposobnosti u odnosu na zdrave, kako u općim tako i u specifičnim testovima njuha (prag, identifikacija, diskriminacija), i to za oba spola (420). Pronađena je negativna korelacija između ITM-a i rezultata njušnih testova (421). Uz utjecaj na izbor namirnica u prehrani, osjetni signali imaju utjecaja i na probavu, apsorpciju i metabolizam preko izazivanja odgovora cefalične faze (422),(423), (424),(425), fiziološkog odgovora na osjetnu stimulaciju posredovanog vagalnim živcem. Pretpostavlja se da je u pretilih osoba izmijenjena cefalična faza procesuiranja signala hranjenja, uz odgođeno prepoznavanje stanja sitosti, što za posljedicu ima pretjerani unos energetski bogatih namirnica i napitaka (426),(427). Jedna od glavnih uloga njuha, uz sudjelovanje u izboru namirnica, je i kontrola veličine obroka (428). Njuh šalje informacije iz vanjskog svijeta u CNS i sudjeluje u odgovoru cefalične faze, koji podrazumijeva fiziološke adaptacije, koje omogućuju životinji da brzo shvati metaboličke izazove vezane uz prehranu (386). Odgovor cefaličke faze uključuje salivaciju, sastav sline, motoričku funkciju crijeva i oslobađanje probavnih enzima. Također uključuje endokrino i egzokrino lučenje hormona, regulaciju tjelesne temperature, kao i brojne srčane i bubrežne adaptivne mehanizme (423). Ovi učinci nalik su učincima koje izaziva prolaz hrane kroz probavni trakt, ali se događaju brzo, unutar nekoliko minuta od izloženosti hrani. Kratkog su trajanja i niskog intenziteta. Pojavljuju se kao okidači prave probave, apsorpcije i metabolizma koji tek trebaju uslijediti (386). Cefalička faza ne služi samo za pripremu tijela na probavu, apsorpciju i metabolizam nutrijenata, već služi i za započinjanje i dovršenje obroka (424). Ortonazalnom njušnom percepcijom mirisni signali dospjeli do njušnog epitela u mozgu stimuliraju apetit za namirnice koje ih sadrže. Ti signali djeluju na pobuđivanje teka i prije nego što su te namirnice uopće stigle do usta i pobudile okusni senzori (429). Dolaskom hrane u usta retronazalni signali smanjuju apetit za unesenu namirnicu, a vjerojatno i za druge namirnice

(430). Poznato je da se konzumacija smanjuje u osoba koje su dulje i intenzivnije bile izložene mirisu neke hrane te da se tada osjećaj sitosti intenzivira (431). Također, primjećeno je kako vizualni i olfaktorni poticaji iz okoline imaju veći utjecaj na pretilo osobe nego li na ljude uredne tjelesne mase (432),(433),(434),(435),(436). Pretili ljudi, pak, uprkos slabijim njušnim sposobnostima u odnosu na zdrave osobe, doživljavaju mirise hrane znatno ugodnijima (419),(437). Nekoliko je studija objavilo rezultate po kojima su njušni pragovi u pretilih osoba viši nego u zdravih, što je zamijećeno kako u odraslih (419),(438),(439), tako i u djece (440).

Njuh utječe i na metabolički status. Njušnu funkciju moduliraju peptidi povezani s regulacijom energetskeg metabolizma (441),(159), posebice ghrelin, koji potiče uskladištenje energije, istodobno povećavajući njušnu osjetljivost. Antagonističko djelovanje ghrelinu imaju insulin i leptin, anoreksogeni hormoni, koji smanjuju oštrinu njuha (442),(443). Mehanizam djelovanja ovih peptida na njuh nije još u cijelosti razjašnjen, ali se pretpostavlja da su visoke koncentracije leptina i inzulina u cirkulaciji pretilih ljudi vezane na obilje njihovih receptora u njušnim strukturama. Inzulin i leptin inhibicijski djeluju uglavnom na mitralne stanice njušne lukovice, prve postaje u procesuiranju njušne informacije i njezine analize u smislu identiteta i intenziteta mirisa. Istodobno, pretilost je uključena u snižavanje koncentracije cirkulirajućeg ghrelina, što posljedično dovodi do redukcije njušnih sposobnosti (444). Postoje istraživanja koja upućuju na sposobnost adipokina da utječe na priyatnost specifičnih mirisa (412). Novijim istraživanjima na životinjama zamijećeno je kako metabolički faktori (kakvi su, na primjer, visoka koncentracija glukoze, inzulinska ili leptinska rezistencija) pojačavaju odgovor na podražaj slatkim (445),(446). U miševa leptin može modulirati njuhom posredovano preingestivno ponašanje (447), što upućuje na utjecaj leptina u regulaciji prehrane, tjelesne mase i energetskeg balansa (448). Ipak, nisu svi životinjski modeli pretilosti zabilježili istovjetne njušne promjene (449), iz čega zaključujemo da su u smanjenje njušne funkcije u pretilih uključene i druge molekule koje stvara masno tkivo. Općenito, pošto sa sigurnošću možemo reći da je debljina povezana s lošijim njušnim statusom, možemo isto tako spekulirati i da je barem jednim dijelom u podlozi debljine izvjesni oblik njušne disfunkcije (420). Ova su opažanja potvrđena u studijama na ljudima i laboratorijskim životinjama. Dokazana je negativna korelacija njušnih performansi u odnosu na dob, ITM, leptin, i udio masnog tkiva, dok je korekcijom u modelu multiple regresije najizraženija negativna povezanost s njušnom funkcijom nađena za količinu visceralne masti (419). U studiji na Sprague-Dawley štakorima, Lacroix i suradnici utvrdili su u pretilih štakora postojanje nižih

njušnih pragova, no također i nižih njušnih sposobnosti, kao i izraženijeg defekta u memoriji i učenju, u odnosu na štakore uredne tjelesne mase (450). Pronašli su razlike u homeostazi njušne sluznice i stanica njušne lukovice, te razlike u električnoj signalizaciji uzduž njušnog puta i staničnoj dinamici između pretilih štakora i kontrolne skupine. Autori su zaključili kako patofiziološka osnova pretilosti može značajno utjecati na njušne signale uključene u nastanak osjećaja sitosti (450). U daljnjim istraživanjima definirano je kako je prehrana bogata masnoćama povezana s promjenama u njušnoj lukovici i neuronima koji se na nju projiciraju (451). Također, u eksperimentima na anosmičnim miševima, sa odstranjenom njušnom lukovicom, definirano je kako njušna lukovica, (a time i njih *per se* ) nisu nužni za naklonost prema masnoćama bogatoj hrani. To je još jedan od dokaza kako postoje brojni kemosenzorni mehanizmi kojima je tijelo opskrbljeno da se usmjeri prema konzumaciji masti, kao energijom najbogatijem makronutrijentu. Predloženi mehanizmi uključeni u ove odabire bili bi oralni signali i postingestivni signali (452).

U regulaciji utjecaja njuha na prehrambeno ponašanje i kalorijski unos sudjeluju transdukcijski obrasci, genetski i epigenetski čimbenici (453). Ramos-Lopez i sur. istraživali su odnose između olfaktornih gena i kliničkih indikatora pretilosti. Pronašli su nekoliko poveznica između obrazaca metilacije gena za njušni put i antropometrijskih pokazatelja pretilosti neovisnih o dobi i spolu. Ovi su geni uključivali njušne receptore, npr. OR4D2, OR51A7, OR2T34, OR2Y1, kao i signalne molekule (SLC8A1, ANO2, PDE2A, CALML3, GNG7, CALML6, PRKG1, CAMK2D). Navedeni su geni značajno uključeni u percepciju mirisa i kaskadu transdukcije njušnog signala. Posebno su obrasci metilacije OR4D2 I OR2Y1 snažno povezani s unosom makronutrijenata i energije. Na osnovu ovih rezultata zaključuje se kako prehrambene navike i tjelesna masa mogu značajno utjecati na metilaciju njušnih gena, a time i na njušnu funkciju (453). Ng i suradnici otkrili su u štakora kako debljina očeva utječe na 187 njušnih transdukcijskih *Olr* gena u bijelom adipoznom tkivu i pankreatičnim otočićima u generaciji kćeri, što sugerira da su njušni obrasci u potomstvu uvjetovani paternalnom pretilošću. Geni koji su osjetljivi na epigenetske modifikacije mogli bi dovesti do njušne disfunkcije u konačnici povezane s prehrambenim ponašanjem i mogućim razvojem pretilosti (454),(453).

U pretilih osoba, kao i u osoba koje su doživjele značajne promjene tjelesne mase zamijećene su promjene u percepciji okusa i mirisa. S druge strane, poremećaji u funkciji ovih osjeta imaju



dokazan utjecaj na obrasce prehrambenog ponašanja. U pretilih osoba zapaženo je i smanjenje okusnih sposobnosti. Pragovi okusa su u pretilih viši (455), mada je bilo i studija koje nisu našle značajne razlike (456). Broj fungiformnih papila je u pretilih smanjen u odnosu na zdrave ljude (457). Prema rezultatima Pasqueta i suradnika, morbidno pretili adolescenti imaju više pragove okusa od zdravih adolescenata (458). Obrebowski i sur. također su prikazali kako djeca i adolescenti s pretilošću blažeg stupnja imaju više elektrogustometrijske pragove (440). Među osnovnim okusima, najviše je razlika utvrđeno za slatki okus, posebice za prag slatkoga. Dokazana je negativna korelacija između praga za slatko i ITM-a (419), što je u skladu i s drugim studijama koje su prikazale poveznicu između povećane sklonosti slatkome i porasta tjelesne mase u ljudi (437),(459),(460). I u istraživanju poveznica hedonističkog doživljaja slatkog s pretilošću bilo je inkonzistentija jer su neki istraživači objavili suprotne rezultate ili nisu našli značajnih razlika (461),(462). Prema radu Kershawa i sur. nema dokaza koji bi podržavali systemske razlike u okusnoj osjetljivosti i sklonosti određenoj vrsti namirnica između mršavih i pretilih osoba (386),(463),(464),(465). Nadalje, postoje studije koje su ukazale na razliku u sklonosti prema visokomasnoj hrani u pretilih (466),(465), ali i one koje to nisu uspjele dokazati (467),(468),(469). Zanimljivo je zapažanje kako naglo smanjenje tjelesne mase nakon barijatrijsko-kirurških zahvata primjenjenih za liječenje teške pretilosti dovodi do promjena u percepciji okusa, poglavito u povećanju osjetljivosti na slatko (470),(471). Barijatrijska kirurgija dovodi do promjena u osjetima okusa i njuha te do promjena u apetitu i izboru namirnica (472). Ipak, u nekim studijama nisu zapaženi nikakvi učinci barijatrijske kirurgije na njušnu funkciju (473). Kao i u slučaju barijatrijske kirurgije, i ostali postupci vezani uz mršavljenje povezani su sa poboljšanjem kušanja slatkog okusa, no rezultati nisu konzistentni, a ima i proturječnih (474),(475). Nepobitno je da glavovina pacijenata nakon barijatrijskih kirurških zahvata ima promjene u percepciji okusa, koje utječu na njihov izbor namirnica: uobičajeno je da po zahvatu pacijenti imaju slabiji interes za izrazitije slatku i masnu hranu te im se čak javlja i odbojnost prema namirnicama ovakvih svojstava (476),(472). Posljedice zahvata općenito su poboljšanje olfaktornih i gustatornih funkcija, pojačanje osjetljivosti na slatko, umami i masti, što uz kognitivnu dijetetiku te olakšanu percepciju sitosti dovodi do brze normalizacije tjelesne mase (472). Rezultati istraživanja Fernandez-Garcia-e i sur. donijeli su nove spoznaje o povezanosti osjeta slatkog i parametara povezanih s ITM-om, poput udjela tjelesne masti, udjela nemasne tjelesne mase, udjela visceralne masti i leptina. Multiplim regresijskim modelom prikazana je

najizrazitija poveznica udjela između visceralne masti i povećane sklonosti za slatko (419). Inverznu korelaciju isti su autori pronašli između leptina i okusnih testova za sve vrste okusa. Na osnovu rezultata nekih drugih studija pretpostavlja se kako bi leptin mogao biti modulator za slatki okus u sisavaca, i na taj način utjecati na homeostazu energije (445),(446),(448). Sniženje koncentracije leptina u serumu povezuje se sa značajnim sniženjem praga okusa za slatko tijekom reduktivnih dijeta praćenih značajnim gubitkom tjelesne mase, kako kod žena urednog ITM-a, tako i u pretilih žena (475). Pretpostavlja se da gubitak težine dovodi do poboljšanja osjeta za slatko, što bi, barem djelimice moglo biti povezano s padom koncentracije leptina u pretilih žena (475),(419),(477). Visceralna mast ponaša se kao velika endokrina žlijezda lučenjem citokina i adipokina, koji dovode do inzulinske rezistencije i proupalnog stanja (478). Postoji mogućnost da adipokini dovode do promjena u njušnoj funkciji jer je dokazano da oni mogu utjecati na percepciju i ugodnost specifičnih mirisa. Kronično prejedanje (hiperfagija) bazira se na izmjenjenom hedonističkom doživljaju hrane te poremećajem u balansu energije uzrokuje pretilost. Za razliku od osoba uredne tjelesne mase, pretilim osobama nedostaju postingestivske adaptacije. Dok osoba urednog ITM-a nakon konzumacije i postizanja sitosti pokazuje smanjenu želju za konzumacijom masnoća, ista se želja ne smanjuje u pretilih osoba, bez obzira na nepostojanje gladi (479). Kod pretilih ljudi dokazana je leptinska rezistencija, koja bi mogla biti u podlozi prejedanja modulacijom okusnog senzorijskog sistema, poglavito većim interesom za slatke namirnice (480). Istraživanja Proserpia i sur. ukazala su na više pragove za okus masti u pretilih nego li u zdravih kontrolnih ispitanika, kao i na znatno više hedonističke ocjene za namirnice s visokim udjelom masti (436),(457). S druge strane, randomiziranom kontroliranom studijom na parovima blizanaca, od kojih je jedan blizanac hranjen nemasnom, a drugi punomasnom hranom, Costanzo i sur., prikazali su kako dugotrajna dijeta s niskim unosom masti poboljšava osjetljivost na okus masti, dok ga dijeta bogata masnoćama snižava (481). Iz toga se zaključuje kako su okolišni čimbenici i sastav prehrane, a ne naslijeđe, primarni uzrok osjetljivosti na masnoće. I ljudi i životinje pokazuju izrazitu sklonost prema visokomasnoj hrani. Uz teksturu hrane, okus i miris najvažniji su za percepciju masti. Prema postojećoj literaturi za kemosenzaciju masti važna su dva proteina: diferencijacijski klaster 36 (CD 36) i receptor povezan sa G-proteinom 120 (GPR 120) (482). Ova su dva proteina trenutni kandidati za receptore okusa i mirisa masti. Transdukcija okusa masti uključuje signalizaciju ionima kalcija uz kaskadu drugog glasnika, kao što su MAP kinaze. Genetski polimorfizam CD 36 je izrazit, i povezan sa alteracijama u percepciji masti. Pretili

osobe imaju disfunkciju u percepciji okusa masti koje su povezane sa povećanjem sklonosti ka konzumaciji masnoća i posljedičnom razvoju/ pogoršanju pretilosti (412).

#### 1.8.4. Bolesti, ozljede i druga oštećenja

Mnoge su bolesti povezane s promjenama njušnog i okusnog senzorijskog aparata. Postoje pretpostavke da su promjene u funkciji osjetila svojevrstne adaptacije tijela na izmijenjene nutritivne potrebe, uslijed bolesti. Njuh je istraživani intenzivnije od okusa, pa su zato i bolje poznate poveznice gubitka ili oštećenja njušne sposobnosti s etiološkim čimbenicima, nego li je to poznato za okusne disfunkcije. Oštećenje njuha može nastati zbog cijelog niza etioloških čimbenika. Dva su glavna patofiziološka mehanizma u nastanku njušnog oštećenja (483):

1. periferni, koji nastaje zbog teškoća u provođenju njušnog signala, a događa se obično zbog opstrukcije protoku zraka u nosnoj šupljini nastalog zbog različitih razloga, od kojih su najčešći kronični rinosinuitis, alergični rinitis, nosni polipi i tumori
2. centralnog, koji nastaje zbog oštećenja ili disfunkcije njušnih živaca na bilo kojoj točki puta od receptora u krovu nosne šupljine, preko živaca i njušne lukovice, do njušnih moždanih regija. U ovu skupinu spadaju gornje respiratorne infekcije, ozljede glave, ekspozicija toksinima, kongenitalni defekti, Alzheimerova bolest i druge demencije te multipla skleroza (483)

Istraživanja su prikazala kako su glavni rizici za nastanak oštećenja njuha starenje, muški spol, respiratorne infekcije, traume glave i izloženost otrovima (344). Stvarni je gubitak okusa ekstremno rijedak. Većina pacijenata koja se žali na gubitak okusa zapravo pati od narušene funkcije njuha, koja im onemogućava kompletni hedonistički doživljaj hrane. Kod pravih gustatornih ispada, problem može postojati bilo gdje uzduž putanje signala. Viralne, bakterijske, fungalne ili parazitarne infekcije oralne i hipofaringealne sluznice mogu omesti percepciju okusa. Starenje oslabljuje i funkciju kušanja, ali u mnogo manjoj mjeri nego li funkciju njuha. Okusi gorkog i kiselog gube se starenjem prije od okusa slatkog i slanog (484). Neoplastični procesi u usnoj šupljini, submandibularnom prostoru, kao i infratemporalne lezije mogu prouzročiti gubitak ili smanjenje percepcije okusa. Pušenje uzrokuje pad okusne osjetljivosti i

sposobnosti razlikovanja okusa. Poremećaji u percepciji okusa i osjećaj pečenja u ustima bez vidljivog razloga mogu biti povezani s pušenjem, promjenama u kvaliteti i količini sline, mandibularnom disfunkcijom i različitom patologijom zuba, od kariesa preko peridontalne bolesti, do posljedica protetičkih i ortodontskih zahvata (485).

#### 1.8. 4.1. Infekcije gornjeg respiratornog trakta (IGRT)

IGRT su najčešći uzrok neuralnog, privremenog oštećenja njuha, koje se nađe u oko 25-33% oboljelih osoba, češće u žena (70-80%), te u osoba starijih od 65 godina (486). U trećine pacijenata doći će do oporavka njuha nakon 6 mjeseci, no, što je duži ispad u njušnoj funkciji manje su i šanse za oporavak. U ovoj je skupini hiposmija češća od anosmije. IGRT nastaju najčešće zbog infekcije virusima. Virusni mogu uzrokovati teška oštećenja neuroepitelnog tkiva. U biopsijskim preparatima ljudi sa teškim virusnim IGRT nađeno je značajno smanjenje, do potpunog gubitka njušnih receptora (487),(488). Nasuprot tome, SARS COV-2 virus, čiji učinak će biti detaljno opisan u poglavlju 1.8.4.9., uzrokuje degeneraciju i oštećenje struktura njušne lukovice i to značajno više nego li oštećenje samog neuroepitela na njušnim receptorima (489),(483).

#### 1.8. 4.2. Opstruktivne bolesti nosa, devijacije nosnog septuma i bolesti paranazalnih sinusa

Gubitak njuha može nastati zbog kompletne opstrukcije protoku zraka zbog intranazalnih tumora kakvi su npr. papilomi, hemangiomi, karcinomi pločastih stanica, neuroblastomi ili sinonazalni nediferencirani karcinomi. U ovom slučaju gubitak njuha je obično jednostran, na zahvaćenoj strani. U slučaju kroničnog rinosinitisa defekt je obostran, a oštećenje njuha nastaje kombinacijom provodnog i neuralnog oštećenja. Histopatološke promjene u pacijenata sa kroničnim rinosinitisom ukazuju na postojanje kronične upale, kako u njušnoj sluznici tako i u neuralnom epitelu (490),(483). Devijacije nosnog septuma koje dovode do parcijalne ili potpune opstrukcije pasazi zraka idući su uzrok lokalnom oštećenju njušne funkcije. Primjećeno je da se

nakon septoplastike znatno poboljšava kako njih, tako i kvaliteta života ovih pacijenata (smanjenje stresa i depresivnih raspoloženja) (491).

#### 1.8. 4.3. Kirurški zahvati unutar nosne šupljine i srednjeg uha

Gubitak njuha može nastati jatrogeno, zbog ožiljkastih promjena nastalih kao posljedica operativnih zahvata u nosu, ili zbog oštećenja neuroepitela. Nakon septoplastike moguće je stvaranje ožiljkastih adhezija između septuma i lateralnih dijelova etmoidne kosti, čime se otežava protok zraka u nosnoj šupljini. Iako se pacijenti koji imaju gubitak njuha često žale na gubitak okusa, pravo je oštećenje okusa rijetko (377),(492),(493). Pošto je preko 80% hedonističkog doživljaja hrane posredovano njušnim imputima, pacijenti često gubitak njuha percipiraju kao gubitak okusa. Operacije srednjeg uha mogu lezijom *chordae tympani* dovesti do smanjenja osjeta u jeziku. Primjećeno je smanjenje odgovora na bolne senzacije na ipsilateralnoj strani jezika nakon oštećenja *chordae tympani*, istodobno uz smanjenje ili gubitak okusne funkcije. Ispitivanjima sa kapsaicinom i elektrogustometrijski pronađene su značajne razlike u trigeminalnoj osjetljivosti, kao i perioperativnim i postoperativnim pragovima okusa na operiranoj strani (494). Oštećenje *chordae tympani* zbog operacija srednjeg uha, kronične upale srednjeg uha, Bell-ove paralize, lajmske bolesti ili Ramsay-Hunt-ovog sindroma može dovesti do različitih poteškoća u okusnom sensoriju. Neki se od ovih pacijenata tuže na fantomski okus (metalni okus, gorko ili slano), što se zapaža češće nego li kompletni gubitak okusa (495).

Kod nekih od pacijenata sa upalom srednjeg uha pronađeni su lošiji, a kod nekih čak i bolji testovi okusa, zahvaljujući, začudo, većem broju okusnih pupuljaka po gljivastoj papili. Još se ne zna da li je ovo neki oblik adaptacije na kronično stanje (496). Trauma jezičnog živca ili faringealnih ogranaka IX moždanog živca tijekom tonzilektomije ili uvulo-palato-faringoplastike može dovesti do okusne disfunkcije. Zahvaćanje IX i X moždanog živca neoplastičnim procesom (karcinom pločastih stanica, Švanom, gliom) dovodi do gubitka okusa, zajedno sa drugim neurološkim deficitima (497).

#### 1.8.4.4. Ozljede

Ozljede imaju velik utjecaj na nastanak oštećenja osjeta njuha, dok su iskustva s oštećenjem okusne funkcije nakon ozljeda skromne. Vrlo često, nakon traume glave dolazi do teškoća u percepciji mirisa. Još nisu sa sigurnošću razjašnjeni mehanizmi o tome kako nastaje olfaktorni deficit te kakva je prevalencija i prognoza njušnog oštećenja. Zamijećeno je kako pacijenti s ozljedom glave pokazuju regionalno smanjene okusne odgovore. Zanimljivo je i kako opsežna redukcija cirkumvalatnih papila na prednjem dijelu jezika izaziva reaktivno poboljšanje okusa reaktivacijom cirkumvalatnih papila na stražnjem dijelu jezika (498).

Nakon ozljede glave pacijenti obično razviju tranzitornu anosmiju, koja se rijetko u potpunosti povlači, dok su parosmične manifestacije više sklone poboljšanju kroz vrijeme. Oštećenje moždanih struktura povezanih s njuhom kod većine se pacijenata može predočiti tehnikom magnetne rezonance. Njušna disfunkcija može nastati oštećenjem aksona njušnih živaca, kontuzijom mozga, krvarenjem u njušne moždane regije i promjenama u sinonazalnom traktu. Njušni defekt obično se razvija neposredno po ozljeđivanju, ali je moguć i zakašnjeli efekt, sa nastupom koji kasni i više mjeseci iza inicijalne traume (499),(500). Iako se obično olfaktorni deficit popravlja kroz vrijeme (u oko 10% u potpunosti), obično se njuh ne popravlja u cijelosti. Prema nalazima biopsije čini se kako njušni živci nakon traume uprkos relativnoj sposobnosti regeneracije ne uspijevaju u pronalasku rupica na kribriformnoj ploči ili u pronalasku njušne lukovice te se stoga njuh u pravilu više ne vraća u potpunosti (483). U istraživanju Ogawe i suradnika ispitivani su svi američki radnici s profesionalnom ozljedom glave u periodu 1993-1997. (501). U 13,7% ispitanika pronađeno je oštećenje njuha (9,3% anosmia, 4,4% parosmia/hiposmia). Teža oštećenja njuha išla su usporedo s težinom ozljede, posttraumatskim trajanjem nesvjestice i dokazom loma lubanje. Teža su njušna oštećenja zamijećena u radnika sa traumom frontalnog i okcipitalnog dijela lubanje, od onih s oštećenjima temporalnih ili parijetalnih regija. Kod skoro 22% ozlijeđenih radnika njušnom je oštećenju pridruženo i oštećenje pužnice/ vestibularnog aparata s izraženim posttraumatskim benignim pozicionim paroksizmalnim vertigom (501).

#### 1.8.4.5. Kronične, endokrinološke i neurodegenerativne bolesti

Pacijenti s demencijom, epilepsijom, Down-ovim sindromom, kao i oni s različitim endokrinološkim poremećajima (dijabetes mellitus, Addisonova i Cushingova bolest te hipotireoza) često imaju narušen osjet njuha. Prehrambeni deficiti (vitamin A, cink, tiamin) mogu oštetiti njuh, ali se to događa rijetko. Anosmija može biti inicijalni simptom neurosarkoidoze. Neke su sistemske bolesti povezane s gubitkom njuha ili fantomskim osjećajem mirisa. Bubrežne bolesti proizvode fantomski gustatorni doživljaj (metalni okus, gorko) (502), najvjerojatnije zbog akumulacije uremijskih toksina, a stanje se popravlja dijalizom (503). Pacijenti sa šećernom bolešću mogu razviti razne oblike okusne disfunkcije, kojoj je u podlozi najvjerojatnije dijabetička neuropatija. Mnogi su lijekovi pod sumnjom da izazivaju okusne poremećaje, ali ih je svega nekoliko i klinički ispitivano u svjetlu ove problematike (504),(483).

##### 1.8.4.5.1. Hipertenzija

Poveznice između unosa natrija i porasta krvnog tlaka inicirale su istraživanja veze između promjena u doživljaju slanog okusa, konzumacija slane hrane i krvnog tlaka. Dva su suprotstavljena mišljenja. Prvo govori o tome kako snižena osjetljivost na slano dovodi do većeg unosa soli, i drugo, kako smanjena osjetljivost na slano dovodi do slabije konzumacije jer je i osjećaj užitka pri konzumaciji soli manji (386), 505). Niti jedna od ovih teorija do sada nije dokazana, jer nisu zamijećene razlike niti u hedonističkom doživljaju niti u osjetljivosti na slano između normotenzivnih i hipertenzivnih osoba (506–508),(509). Zamijećeno je da antihipertenzivi mogu utjecati na promijenjen doživljaj slanog okusa (505),(510),(386).

##### 1.8.4.5.2. Hipotireoza

Smanjena funkcija štitnjače utječe na slabljenje njušne i okusne funkcije, jer se na disgeusiju žali čak 50%, a na disosmiju 39% oboljelih (511),(512), (161). Najzahvaćeniji su gorki, a potom slatki okus (512),(513). Promjene u percepciji intenziteta okusa, pak, u hipofunkciji štitne

žlijezde zabilježeni su najviše za slatki i slani okus (513). Hipotireotični pacijenti imaju više njušni prag i niže vrijednosti prepoznavanja i razlikovanja mirisa (161),(512). Iako je nejasno koji mehanizmi kod hipofunkcije štitnjače dovode do alteracija u njuhu i okusu, pretpostavlja se da uključuju promjene u sekreciji žlijezda nosne sluznice, promjene u funkciji njušne lukovice ili promjene u živčanoj provodljivosti (463). Supstitucija levotiroksinom obično dovodi do poboljšanja osjetnih funkcija (161),(512),(386).

#### 1.8.4.5.3. Diabetes mellitus

Kod dijabetičnih bolesnika najčešće se opaža smanjenje osjetljivosti na slatko, što se može dokazati u oko 60% pacijenata, i direktno je povezano s prisutnošću komorbiditeta i komplikacija ove bolesti (514). Bitan je i tip i intenzitet bolesti. U dijabetičara bez komplikacija nisu dokazane razlike u njuhu i kušanju u odnosu na zdrave kontrolne ispitanike (515),(516). Neka su istraživanja pronašla pozitivnu korelaciju između stupnja dijabetičke neuropatije, težine simptoma gustatorne alteracije, kao i promjena u njušnoj i okusnoj funkciji (517–519). Trajanje bolesti i prisutnost komplikacija utječu na kemosenzorne funkcije, što se pripisuje učincima periferne neuropatije više nego li djelovanju hiperglikemije na više senzorne funkcije i receptore (386).

#### 1.8.4.5.4. Kronično oštećenje bubrega

Kronično oštećenje bubrega primarno utječe na njušnu funkciju, koja je ozbiljno kompromitirana, posebno u terminalnom stadiju uremičkog bubrežnog zatajenja. Postoje ograničena iskustva sa istraživanjem njušne funkcije i nutritivnog statusa u pacijenata sa kroničnim bubrežnim zatajenjem. Malnutricija te povišenje koncentracije uričnih metabolita (monometilamin, etilamin, indoksil sulfat i P-krezol sulfat) povezani su sa većim stupnjem oštećenja njušne funkcije (520). Kronična bubrežna bolest povezuje se i s promjenama u gustatornoj funkciji. Težina bolesti bitan je čimbenik. U terminalnom uremičkom bubrežnom zatajenju promjene u okusnoj percepciji doprinose razvoju malnutricije, gubitku mišićne mase i



padu kvalitete života. Smanjena sposobnost okusnog doživljaja (hipoguesia) nalazi se u 27% pacijenata sa kroničnom bubrežnom bolešću. Analizom pada kvalitete zahvaćenih osjeta pronađene su najveće promjene u okusu slatkog (24%), gorkog (17%), te podjednako kiselog i slanog (13%) (521).

#### 1.8.4.5.5. Parkinsonova i Alzheimerova bolest

Promjene u njušnom osjetu često se pronađu u pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Nije sigurno da li promjene u njušenju prethode pojavi kliničkih simptoma Parkinsonove bolesti, i da li bi ih se dalo iskoristiti za ranu dijagnostiku ove bolesti. Postoje mišljenja da se deficit u njušnom senzorijskom javlja i do 4 godine prije pojava manifestnih simptoma te da bi se testiranje njuha moglo koristiti za probir na povišeni rizik za nastanak ove bolesti (522).

Slabije njušne funkcije nalaze se i u pacijenata sa Alzheimerovom bolesti. U oba klinička entiteta sumnja se da je oštećenje njuha povezano s centralnim oštećenjem na nivou njušne lukovice ili središnjeg njušnog korteksa (523). Oštećenje njuha često je prvi ili jedan od ranih znakova demencije, a stupanj oštećenja njušne lukovice i njezinih neuralnih konekcija korelira s trajanjem bolesti (483).

#### 1.8.4.6. Zloćudne bolesti

Zloćudne bolesti mogu direktnim oštećenjem perifernog ili centralnog tipa oštetiti njuh i okus. Također, zapaženo je i oštećenje ovih osjeta kod malignih procesa drugih lokacija zbog općih svojstava maligne bolesti te kao posljedica terapijskih postupaka u njezinu liječenju. Progresivna hiposmija koja vodi ka anosmiji može se naći se u bolesnika s intrakranijalnim tumorima i tumorima prednje lubanjske jame kakvi su meningeomi, gliomi frontalnog režnja i hipofizni adenomi. Ovi bolesnici uz anosmiju uglavnom imaju i simptome zahvaćanja nekog od moždanih živaca (386). Čak četvrtina tumora temporalne regije izaziva oštećenja njuha (483),(502). Oko 86% pacijenata oboljelih od neliječene maligne bolesti razvije neki oblik kemosenzorne

disfunkcije (524), u širokom rasponu od alteracije u osjetljivosti na određene mirise ili okuse, do izmjenjenog okusnog ili njušnog doživljaja (525),(526),(527). Iako neke prethodne studije (528),(529), nisu dokazale poveznicu između osjetne disfunkcije i apetita, izbora namirnica i tjelesne mase u onkoloških bolesnika, dok novija istraživanja upućuju na poveznicu između promjena njušne i okusne funkcije sa slabim energetske unosom, apetitom, ITM-om, kvalitetom života, a posebno s konzumacijom proteina u pacijenata s malignim tumorima (524),(527),(530). Promjene u funkciji njuha i okusa često su povezane s onkološkom terapijom. Radioterapija reducira broj okusnih pupoljaka, te je izloženost jezika zračenju direktno vezana s oštećenjem sposobnosti kušanja (531),(532), što je dokazano testiranjem okusnih funkcija prije i poslije radioterapije (533). Iako je nedvojbeno da se u određenoj mjeri okusna funkcija po prestanku radioterapije oporavlja, kod nekih pacijenata njezin se oporavak ne zamjećuje i šest mjeseci po zračenju (533),(534). Od polovice do tri četvrtine pacijenata na kemoterapiji prijavljuje izmijenjen osjet okusa, što ovisi o vrsti kemoterapije i vrsti samog tumora. S druge strane, zamijećene su i pojave navikavanja, kod kojih su pacijenti u početnom ciklusu kemoterapije prijavljivali izrazito izmijenjen okusni senzorijski, dok bi promjene u prepoznavanju okusa, hedonističkom doživljaju i apetitu u sljedećim ciklusima oslabile (530). U zadnje vrijeme pretpostavlja se kako su promjene okusa za vrijeme kemoterapije više povezane sa specifičnim makronutrijentima (npr. proteinima), nego li sa specifičnim okusima (535). Kemoterapija negativno utječe i na njuh, smanjujući njušnu osjetljivost, no ona se obično bolje oporavlja od okusne, pa je uglavnom restituirana nakon 6 mjeseci od posljednje kemoterapije (535),(536),(386). Zabilježene su velike individualne varijacije u oštećenju njuha i kušanja tijekom kemoterapije, kao i u podnošenju ovih deficita. Iako se jedan dio pacijenata ne osvrće na senzorni deficit, većina ga opisuje kao moment koji izaziva složene socijalne i emocionalne posljedice (537). Većina ispitanih pacijenata prijavljuje da im se senzorijski vratio u prvobitno stanje oko 3,5 mjeseca po prestanku kemoterapije. Iako nisu pronađene kvalitetne strategije za rješavanje post-kemoterapijskih senzornih deficita, postoje strategije olakšavanja tegoba koje uključuju učestaliju oralnu higijenu, izbor tolerabilnih namirnica, podsticanje njušne i okusne memorije i prihvaćanje privremenih promjena (537).

#### 1.8.4.7. Psihijatrijski poremećaji

Shizofrenija i depresija povezane su s gubitkom njušne funkcije. Psihosomatska anosmija obično je udružena s histerijom i ataksijom. Disosmijska aura često je najava temporalne epilepsije. Metabolička bolest trimetilaminurija („sindrom smrada po ribi“), kao i pedijatrijska neurološka bolest „sindrom smrada po mačkama“, povezane su sa deficitom enzima b-metil-krotonil-CoA karboksilaze te se mogu prezentirati kao disosmia. U oko 30-40% psihijatrijskih pacijenata s njušnom disfunkcijom ne uspijevamo naći etiološki mehanizam (483).

#### 1.8.4.8. Izloženost toksinima

Mnoge su otrovne tvari odgovorne za oštećenje njušne funkcije u osoba koje su im akcidentalno, akutno ili kronično izložene. U ovu skupinu spada cijeli niz plinova i aerosola. Kemikalije koje dokazano oštećuju njih su: formaldehid, cijanoakrilati, herbicidi, pesticidi i cigaretni dim. Koncentracija toksina i vrijeme izloženosti dvije su varijable koje određuju intenzitet i opseg oštećenja. Ovi njušni gubici su obično trajni (538),(483). Neki lijekovi, kao i izloženost određenim okolišnim čimbenicima, obično u tvorničkom radnom okruženju, nepovoljno utječu na kemosenzorne procese. Prvenstveno se to odnosi na izloženost industrijskim aerosolima koji sadrže teške metale, kao npr. kadmij. Dokazano je da u tvorničkih radnika postoje veći olfaktorni deficiti, nego li u ljudi drugih profesija, a dodatni momenti koji pogoršavaju njušnu funkciju su dob i ženski spol (538). Kadmij pokazuje elektivni tropizam prema njušnom živcu, koji rano postaje žrtvom kadmijske toksičnosti. Kadmij nije nespecifični iritans, već se selektivno veže za njušni epitel, a mehanizam trovanja nije linearno vezan uz dozu. Zato je preporuka da se u industrijskih radnika izloženih opasnim ksenobioticima redovito provodi testiranje njuha, kako bi se rano uočila odstupanja, usprkos niskom nivou izloženosti (539).

Novije studije rasvjetljuju spektar teškoća s kojima se bore pacijenti s njušnom i okusnom disfunkcijom. Promjene u doživljaju mirisa i okusa utječu na hedonistički doživljaj i odabir hrane. Njušna disfunkcija utječe na okusnu funkciju, potvrđujući postojanje interakcija između ovih osjeta na centralnom nivou (540). U rješavanju nekih od tegoba pacijenata od pomoći je endoskopska kirurgija sinusa, kao i terapija kortikosteroidima (541).

#### 1.8.4.9. COVID-19

Bolest uzrokovana koronavirusom (COVID-19) virusna je pandemijska bolest koja je započela u istočnoj Aziji i koja se brzo proširila na ostatak svijeta (542). Izaziva ju korona virus teškog akutnog respiratornog sindroma 2 (SARS-CoV-2). Prema rezultatima azijskih kliničkih studija, najčešći simptomi ove bolesti su vrućica, kašalj, dispneja, slinjenje, mijalgije, artralgije, glavobolje, proljevi, rinoreja i bolno grlo (543),(544). Širenjem bolesti kroz Europu etablirala su se i dva nova atipična simptoma: njušna i okusna disfunkcija. Smetnje osjeta njuha u virusnim infekcijama dobro su poznate. Upalom njušnog epitela i razvojem rinoreje dolazi do oštećenja njušnih sposobnosti. Najčešći uzroci ovakvih promjena su rinovirusi, virusi parainfluence, Epstein–Barr virus, kao i neki korona virusi (545,546). Za SARS-CoV-2 tipično je da izaziva oštećenje njuha i okusa bez značajne rinoreje (547).

U tijeku pandemije COVID-19 utvrđeno je kako su kemosenzorni ispadi tipični za ovu bolest. Većina pacijenata razvije ih u nekom obliku, a njihovo trajanje višekратно nadmašuje trajanje respiratornih smetnji. Tijekom pandemije, osjetne funkcije i utjecaj SARS-CoV-2 virusa na njih intenzivno su istraživani, tako da je kolateralna korist od pandemije mnoštvo spoznaja vezanih uz osjete njuha i okusa, kao i mehanizme njihova oštećenja i poboljšanja. Istraživanjima Globalnog konzorcija za kemosenzorna istraživanja (GCCR) tijekom prvog pandemijskog vala u Italiji (548), dobiveni su brojni podaci vezani uz dinamiku oštećenja ovih osjeta i njihovu restauraciju kroz vrijeme. Otkrivena su dva glavna obrasca kemosenzornog oporavka: ograničeni (parcijalni) i potpuni, koji su imali poveznice s dobi, stupnjem oštećenja i regionalnim karakteristikama (548).

Iznenadni stečeni gubitak njuha pojavljuje se rijetko. Najčešća je post-infekcijska anosmija, koja je obično i potpuno reverzibilna. Pacijenti se obično zbog anosmije jave liječniku kada je prošlo više mjeseci, pa čak i godina otkako primjećuju teškoće s razaznavanjem mirisa (549). Kod bolesti COVID-19, naprotiv, zapaža se iznenadni gubitak njuha i okusa, puno izrazitije nego li u drugih virusnih infekcija (547),(550), čak i u nedostatku izraženijih drugih simptoma bolesti. Njušna disfunkcija u većine COVID-19 rekonvalescenata prisutna je i 4 mjeseca iza akutne

infekcije virusom SARS-CoV-2. Tako se gubitak njuha i okusa smatra tipičnim simptomom bolesti COVID-19 (551),(552). Puno se raspravljalo o pitanju da li je subjektivni osjećaj gubitka njuha i okusa u asimptomatskih osoba dovoljan razlog za laboratorijsko testiranje na SARS-CoV-2 te da li je isti gubitak dovoljan za stavljanje osobe u karantenu, uz eventualno započinjanje terapije. Postavilo se i pitanje koliko je subjektivna procjena gubitka njuha i okusa vjerodostojna. Iskustva iz više studija koje su se bavile ovom problematikom upućuju na valjanost i korelaciju samoprocjene i laboratorijskih testova na SARS-CoV-2 (553). Analizom publikacija vezanih uz trenutnu, COVID-19, i prethodne epidemije koronavirusnih infekcija: SARS-CoV-1 (2002) i epidemiju Korona-virusnog srednje-istočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV, 2012), konstituiran je u radu ekspertne grupe Nacionalni upitnik o zdravlju i prehrani (554), koji je korišten za brojna istraživanja. Prema Nacionalnom upitniku o zdravlju i prehrani zaključeno je kako simptomi oštećenja njuha i okusa dominiraju u pacijenata sa blagom do srednje teškom kliničkom slikom COVID-19. Njušnu disfunkciju prijavilo je čak 85,6% ispitanika, od kojih 79,6% anosmiju (547),(555). Većina ovih pacijenata nije imala opstruktivne simptome gornjeg respiratornog trakta niti rinoreju. Nadalje, njušna se disfunkcija može razviti prije, tijekom, ili po izbijanju općih simptoma, a najčešće je udružena sa pojavom vrućice (555). U studiji Mao-a i suradnika u COVID-19 pacijenata s razvijenim simptomima zahvaćenosti perifernog živčanog sustava najčešća je prijavljena tegoba bila hipogeziya (5,6%), a zatim hiposmija (5,1%) (12). Prema nabrojenim iskustvima, prevalencija oštećenja njuha i okusa daleko je veća u europskih nego li u azijskih pacijenata (547),(555). Prema istraživanjima Lechien i sur., čini se da se u oko četvrtine pacijenata njušna i okusna funkcija vrate unutar dva tjedna od prestanka općih simptoma (547), no više od polovice ih zadrži neki oblik njušne disfunkcije još danima po prestanku općih simptoma COVID-19. Postoje brojne varijacije, pa se, tako, nekim pacijentima oporavi okus, ali ne i njuh, ili obratno. Većina će pacijenata doživjeti oporavak obiju osjetnih funkcija kroz nekoliko tjedana ili mjeseci (556).

Patofiziološki mehanizam kojim nastaje oštećenje njuha i okusa u infekciji COVID-19 još je nepoznat. Već se zna da je obitelj korona virusa povezana s razvojem anosmije (557). Još 2007. Suzuki i sur. dokazali su korona virus u nosnom iscjetku pacijenata s njušnom disfunkcijom. Prikazali su, također, da se u nekih od pacijenata s urednim vrijednostima rinometrije njušne sposobnosti nisu oporavile, pretpostavljajući da upala nosne sluznice uz pridruženu opstrukciju

nije jedini razlog u podlozi gubitka njuha kod virusnih infekcija (545),(547). Sposobnost humanog koronavirusa da invadira njušnu lukovicu, a time i CNS vjerojatno je dio slagalice o etiologiji njušnog zatajenja. Virusi također mogu inficirati i periferne živce, koristeći stanične biomolekularne sposobnosti aktivnog transporta kako bi pristupili središnjem živčanom sustavu (558). Tako je za SARS-CoV receptor (humani angiotenzin-konvertirajući enzim 2, ACE2) na transgeničkim miševima dokazano kako SARS-CoV može ući u mozak kroz njušnu lukovicu, što dovodi do rapidnog transneuralnog širenja (559). Virusni je antigen prikazan najranije 60–66 h iza infekcije, a njegova najveća koncentracija dokazana je u njušnoj lukovici. Regije moždanog korteksa (piriformni i infralimbički korteks), bazalni gangliji (ventralni pallidum i lateralne preoptičke regije) te međumozak (dorzalne raphe) također su snažno inficirani širenjem virusa (559). Sve su ove strukture povezane s njušnom lukovicom. Rapidno širenje SARS-CoV u mozgu povezano je i s odumiranjem značajnog broja neurona. U obduciranih preminulih osoba, tehnikama imunohistokemije, elektronske mikroskopije, i RT-PCR potvrđena je prisutnost SARS-CoV u uzorcima moždanog tkiva (560). Moderni su stavovi kako neuroinvazivni potencijal SARS-CoV2 igra glavnu ulogu u respiratornom zatajenju u COVID-19 pacijenata (561).

Benvenuto i suradnici uspoređivali su kompletne genome 15 virusnih sekvenci dobivenih od pacijenata liječenih u različitim regijama Kine s drugim korona virusima (562). Zapazili su mutacije površinskih viralnih proteina (šiljasti-S-protein i nukleokapsidni-N-protein), koji osiguravaju stabilnost virusne čestice. Ove mutacije mogle bi imati kliničko značenje, jer je virusni šiljasti protein odgovoran za ulazak virusa u stanicu, dok N-protein igra središnju ulogu u transkripciji i replikaciji virusa. Chan i suradnici odredili su pet virusnih sekvenci kod pacijenata koji su putovali u Wuhan pred kraj prosinca 2019. Ova je studija objavila identitete virusa koji su se u manje od 68% poklapali sa SARS-u sličnim koronavirusima u specifičnim domenama. Posebno je vanjska subdomena S-proteina (vezna domena receptora) prisutna u svega 39% identiteta. Autori su zaključili kako ovakva virusna građa može utjecati na izbor humanih receptora, i određivati biološko ponašanje virusa (563). Afinitet pojedinih virusa za određena tkiva i osobe mogući je odgovor na kliničke razlike u manifestacijama bolesti između različitih geografskih regija. Noviji radovi sugeriraju kako bi angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2), koji je receptor za SARS-CoV-2, mogao biti specifičan za određene populacije. Li i suradnici su

prikazali kako neke ACE2 varijante mogu reducirati veze između ljudskog ACE2 i SARS-CoV S-proteina (564). Tako bi nivo ekspresije ACE2 u različitim tkivima mogao biti kritični moment za podložnost, pojavu simptoma, i ishod COVID-19 infekcije (564). Nadalje, usporedbom 15 lokusa ekspresije kvantitativnih svojstava (eQTLs) varijanti ACE2 gena, ukazuje se na mnoštvo ACE2 polimorfizama, kao i različitih nivoa ekspresije ACE2 između azijskih i europskih populacija, što dovodi do raznolikosti obrazaca ekspresije ACE2 i nastanka različitih kliničkih slika regionalno i interindividualno (565),(547).

U pokušaju pronalaska rješenja za što raniji i uspješniji povratak njušnih i okusnih funkcija ispitivane su različite tehnike vježbanja ovih osjeta, kao i utjecaj različitih biljnih kemikalija na oporavak osjeta. Mnoge biljke sadrže supstance koje imaju moćna anti-inflamatorna i antivirusna svojstva. Koyama i suradnici istraživali su terpene i manje hlapive flavonoide te kombinacije biljaka i dijete za koje se pretpostavlja da imaju rečena svojstva (566). Čini se da bi biljke mogle biti jedan od odgovora na pitanje što bi moglo biti od pomoći za olakšanje oporavka od bolešću COVID-19 izazvane anosmije i ageuzije. Esencijalna ulja ruže, limuna, klinčića, eukaliptusa i mnogih drugih biljaka sadrže više stotina aktivnih sastojaka (566). Vježbanje njuha i okusa uz pomoć ovih i sličnih biljaka potiče regeneraciju osjeta i potpomaže neurogenezu oštećenih neurona, što je više izraženo kod mlađih pacijenata (566).

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**





## 2.1. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Glavni cilj istraživanja bio je kvantificirati utjecaj cjelovitog menstruacijskog ciklusa na osjet njuha i na osjet okusa u zdravih ispitanica reproduktivne dobi. Temeljem rezultata prijašnjih studija, očekivali smo pronaći različit obrazac percepcije osjeta njuha i okusa u ispitanica praćenih kroz četiri uzastopne faze jednog cjelovitog menstruacijskog ciklusa, počevši od folikularne faze, u odnosu na ispitanice praćene kroz četiri faze ciklusa koje ne pripadaju jednom cjelovitom menstruacijskom ciklusu. Na taj način smo planirali istražiti specifičnost utjecaja jednog cjelovitog menstruacijskog ciklusa na obrazac percepcije osjeta okusa i njuha.

Osim toga, tijekom provođenja istraživanja, identificirali smo ispitanice s anovulatornim ciklusom, koje smo uključili kao zasebnu skupinu i za koju smo formirali *post-hoc* hipotezu jer smo očekivali da će te ispitanice imati različit obrazac percepcije osjeta okusa i njuha u odnosu na žene s ovulatornim ciklusom. Dodatno, istražili smo i utjecaj spola i dobi ispitanika na percepciju osjeta okusa i njuha. Ispitivali smo prag njuha, kao i sposobnost razlikovanja i prepoznavanja mirisa, a za osjet okusa smo ispitivali intenzitet i hedonističku vrijednost slatke, slane, kisele i gorke otopine veće koncentracije, tj. koncentracije iznad osjetnog praga (engl. *suprathreshold*).

## 2.2. HIPOTEZE

1. Cjeloviti menstruacijski ciklus ima specifičan utjecaj na obrazac percepcije osjeta okusa i njuha, u odnosu na pojedinačne faze ciklusa koje ne pripadaju jednom cjelovitom ciklusu.
2. Žene tijekom anovulatornog ciklusa imaju različit obrazac percepcije osjeta okusa i njuha u odnosu na žene s ovulatornim ciklusom (*post-hoc* formirana hipoteza).
3. Žene imaju bolju percepciju osjeta okusa i njuha od muškaraca.
4. Starenje negativno utječe na percepciju osjeta okusa i njuha.

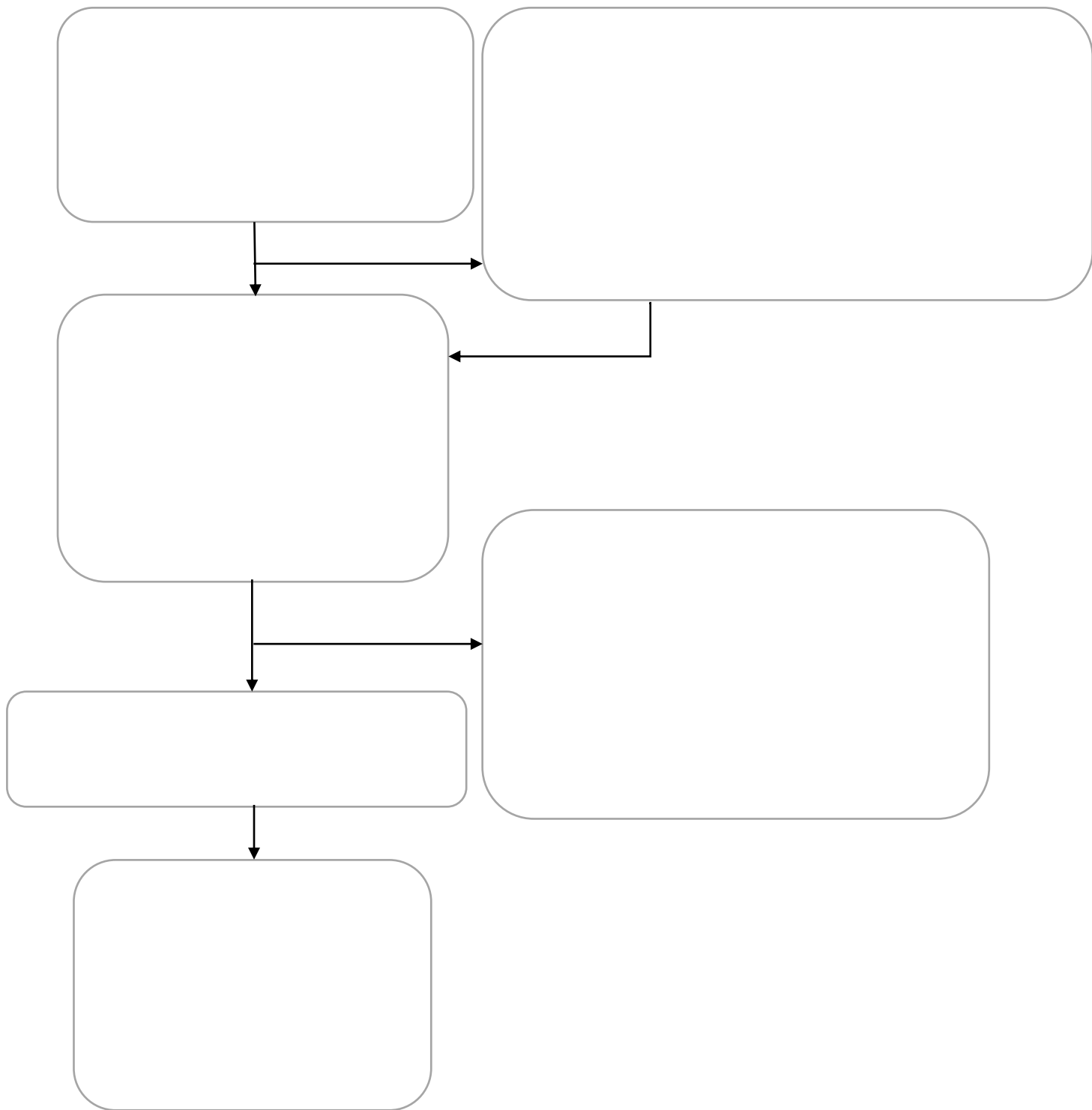


### **3. ISPITANICI I METODE**

Istraživanje je bilo prospektivno i longitudinalno. Prikupljanje podataka provedeno je od ožujka 2015. do rujna 2015. godine, čemu je prethodilo višemjesečno uključivanje ispitanika i strukturiranje skupina, uzimajući u obzir osobne i reproduktivne osobine ispitanika. Podaci su prikupljeni primarno. Strukturirane su dvije glavne ispitivane skupine: ispitanice praćene tijekom jednog cjelovitog menstruacijskog ciklusa i ispitanice praćene kroz istovjetne faze koje su pripadale dvama uzastopnim ciklusima. Uz to smo uključili četiri kontrolne skupine: postmenopauzalne žene, žene s anovulatornim ciklusom, korisnice oralne kontracepcije i skupinu muškaraca.

### 3.1. Ispitanici

Medicinske sestre i liječnici Kliničkog bolničkog centra Split te studenti Medicinskog fakulteta u Splitu pozvani su na dobrovoljno sudjelovanje u ovom istraživanju (prikladni uzorak; engl. *convenient sample*). Odazvalo se ukupno 112 odraslih punoljetnih osoba. Ispitanici su podijeljeni u šest skupina. Glavna ispitivana skupine sastojala se od žena s urednim menstrualnim ciklusom, koje su praćene kroz četiri uzastopne faze jednog ciklusa (folikularna, ovulatorna, srednja lutealna i kasna lutealna), počevši od folikularne faze ciklusa (1mcŽ; N=24). Kriteriji za uključanje su bili anamneza urednih mjesečnica, s rasponom trajanja menstrualnog ciklusa od 21 do 40 dana unutar zadnjih 6 mjeseci. Na osnovu trajanja posljednjih 6 ciklusa izračunato je prosječno trajanje ciklusa, temeljem čega je utvrđeno vrijeme primjene kućnog ovulatornog testa. Prvu su kontrolnu skupinu sačinjavale ispitanice čije je mjerenje započelo u bilo kojoj fazi nakon folikularne faze ciklusa (ovulatorna faza ili kasnije). Tako su jedno do tri sljedeća mjerenja nastavljena u idućem menstrualnom ciklusu, tj. nakon menstrualnog krvarenja, do zaključno okončanih svih četiri mjerenja (2mcŽ; N=35). Uključene su i dodatne četiri kontrolne skupine. To su bili muškarci (M; N=20), postmenopauzalne žene (pmŽ; N=14), korisnice oralne kontracepcije (okŽ; N=10) i žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ; N=9). Za postmenopauzalne žene kao čimbenik uključanja uzeli smo dob mlađu od 65 godina i vrijeme posljednje menstruacije, što je trebalo iznositi više od 5 godina. Ove su skupine oformljene s ciljem obuhvaćanja različitih profila spolnih hormona, izuzevši trudnoću. Sudionici kontrolnih skupina (pmŽ, okŽ, aoŽ, M) pozivani su na ukupno tri mjerenja, na način da razmaci između pojedinačnih mjerenja koreliraju shemi mjerenja u skupinama ispitanica s urednim ovulatornim ciklusom, s najmanje 4 i najviše 15 dana razmaka između pojedinih mjerenja. Ispitanici su zamoljeni da ne puše, na peru zube, ne konzumiraju hranu i piće (osim vode), niti žvakaće gume barem jedan sat prije ispitivanja te da na ista ne dolaze gladni ili žedni. Također su zamoljeni da se suzdrže od korištenja parfema na dan ispitivanja. Tijek istraživanja prikazan je na Slici 1. U ispitivanju njuha isključeno je deset ispitanica koje su završile samo tri od četiri predviđena mjerenja, dvije ispitanice s akutnim respiratornim infektom u trenutku kada je bilo potrebno provesti testiranje, i jedna ispitanica koja je bila anosmična zbog zloupotrebe kapi za nos, dok ih je u ispitivanju okusa isključeno još šest ispitanica, koje nisu dovršile testiranje do kraja.



Slika 1. Dijagram tijeka istraživanja (kratice: 1mcŽ – žene praćene kroz četiri uzastopne faze jednog menstruacijskog ciklusa, počevši od folikularne faze; 2mcŽ - žene praćene kroz četiri uzastopne faze dvaju menstruacijskih ciklusa, počevši od ovulacije ili neke od kasnijih faza; M – muškarci; pmŽ – žene u

postmenopauzi; okŽ – žene koje koriste monofaznu oralnu kontracepciju; aoŽ – žene s anovulatornim ciklusom)

Ispitanici su bili zaslijepljeni prema glavnom cilju istraživanja i rečeno im je da se testira razlika između muškaraca i žena s obzirom na mogućnost percepcije osjeta okusa i njuha. Također, svi istraživači koji su sudjelovali u prikupljanju podataka, osim jednoga, koji nije bio izravno uključen u mjerenja, bili su nesvjesni faze menstruacijskog ciklusa ispitanica, čime su osigurani uvjeti za dvostruko slijepo ispitivanje. Glavna istraživačica i autor ovog doktorskog rada bila je jedini istraživač koji je bio upoznat s fazama ciklusa, te je provodila uključivanje ispitanika, objašnjavanje protokola istraživanja, odgovarala na pitanja ispitanika te prikupljala potpisane informirane pristanke ispitanika za sudjelovanje u istraživanju. Ista je istraživačica uzimala i medicinske i reproduktivne anamnestičke podatke, davala upute za primjenu kućnog ovulacijskog testa te kreirala individualni plan mjerenja za svakog pojedinog ispitanika.

### **3.2. Postupci**

Svaki je ispitanik samostalno popunio upitnik sastavljen od demografskih i socioekonomskih pitanja, upita o alergijama, akutnim respiratornim infekcijama, prehrambenim navikama i sklonostima, unosu alkohola i pušenju. Nadalje, stupanj sitosti, žeđi, stresa, anksioznosti i sreće mjeren je zbog njihove poznate povezanosti sa osjetnom percepcijom (3), korištenjem Likertove skale prije svakoga mjerenja (1 = nisam uopće gladan/žedan/pod stresom/anksiozan/sretan; 10 = ekstremno gladan/žedan/pod stresom/anksiozan/sretan). Ispitanici su popunjavali isti upitnik, izuzev demografskog i socioekonomskog dijela, tijekom svakog sljedećeg uzastopnog mjerenja. Standardnim procedurama izmjereni su pri prvom ispitivanju tjelesna masa, visina, opseg kukova i struka. Sva ostala mjerenja (testovi mirisa i okusa) rađeni su pri svakom ponovljenom ispitivanju/testiranju. Svi dijelovi ispitivanja unutar jedne posjete, uključujući popunjavanje upitnika i sva mjerenja trajali su između 1,5 i 2 sata po ispitaniku.



### 3.2.1. Ispitivanje osjeta njuha

Testiranje njuha provedeno je korištenjem “Sniffin’ Sticks” instrumenta, (Burghart Instruments, Germany), koji uključuje ispitivanje praga osjeta njuha (engl. *threshold*), razlikovanja (engl. *discrimination*) i prepoznavanja (engl. *identification*) mirisa (567).

Prag njuha testiran je korištenjem 2-feniletanola (miris ruže), čiji je miris procesiran isključivo olfaktornim putem, bez utjecaja trigeminalnog puta (568). Test praga njuha uvijek je rađen prvi u nizu od tri testa, a ispitanici su u ovom testu bili zaslijepljeni maskom, koja je onemogućavala vizualno prepoznavanje testera. Mirisni štapići u obliku flomastera bili su prezentirani u nizovima po tri flomastera (pri čemu je jedan od tri flomastera sadržavao testirani miris, a druga dva samo razrjeđivač), počevši s najvećim razrjeđenjem, tj. s najmanje intenzivnim mirisom, od ukupno 16 stupnjeva razrjeđenja. Kada je ispitanik dvaput zaredom točno prepoznao flomaster s mirisom u istom razrjeđenju, to je razrjeđenje predstavljalo polaznu točku za daljnjih sedam testiranja, pri čemu se od te točke prelazilo na iduće, veće razrjeđenje. Konačna vrijednost praga osjeta njuha dobivena je kao prosječna vrijednost zadnja četiri kruga testiranja praga.

Test razlikovanja mirisa sastojao se od 16 tripleta, u kojima su po dva flomastera imala isti miris, a treći je bio različit. Zadatak zaslijepljenog ispitanika je bio točno prepoznati taj različit miris. Rezultat testa razlikovanja dobio se zbrajanjem točno prepoznatih tripleta (567). Posljednji u nizu testova njuha bio je test prepoznavanja mirisa, koji se sastojao od 16 uobičajenih mirisa. Ispitanici su, bez zaslijepljivanja, trebali odabrati koji miris osjete, pri čemu im je bio ponuđen izbor i popis četiri različita mirisa. Točni odgovori su zbrojeni. Konačno, zbrojevi iz sva tri opisana testa sumirani su u ukupni rezultat - test ukupne sposobnosti osjeta njuha (engl. *TDI score - Threshold, Discrimination, and Identification Score*) (567).

Poredak ponuđenih flomastera u testovima praga i razlikovanja mirisa bio je randomiziran, korištenjem tablice slučajnih brojeva, kao i u slučaju odabira redoslijeda prezentacije mirisa u testu prepoznavanja. Tablice slučajnih brojeva bile su pripremljene prije testiranja, da bi se izbjegla predvidljivost u sljedećim testiranjima, posebice kod testa prepoznavanja. Svaki je flomaster ponuđen samo jednom, na 3 sekunde, 2 cm udaljen od obje nosnice (birinalno provedeni test). Ispitivač koji je provodio testiranje je nosio lateks rukavice bez mirisa, i nije koristio nikakve parfeme niti deodorante.

### 3.2.2. Ispitivanje osjeta okusa

Testiranje okusa punih usta, tj. cjelovite usne šupljine, ispitivalo se korištenjem otopina veće koncentracije, tj. otopine koncentracije iznad praga okusa, i to za četiri osnovna okusa: slatko (saharoza u koncentraciji od 70 mM) (569), slano (kuhinjska sol u koncentraciji od 137 mM) (569), kiselo (vitamin C u koncentraciji od 33 mM) (570),(571), i gorko (kinin hidroklorid u koncentraciji od 0,18mM) (572). Otopine su pripremane na dnevnoj osnovi, pri sobnoj temperaturi. Boce su bile omotane aluminijskom folijom, kako bi se izbjegla izloženost otopina dnevnom svjetlu. Intenzitet i hedonistička vrijednost (razina sviđanja) okusa mjerene su korištenjem otopine navedenih supstrata u negaziranoj vodi Jana (<http://www.jana-water.com/hr>) (573). Koncentracije otopina određene su nakon pilot testiranja (N=10), uz provjeru korištenih koncentracija korištenih u prijašnjim istraživanjima.

Opaženi intenzitet okusa mjerio se korištenjem validirane Skale intenziteta okusa (engl. *Labeled Magnitude Scale*, LMS) (Prilog 1) (574). Verbalne oznake na toj skali bile su postavljene uzduž vertikalne linije, ali bez brojevnih oznaka. “Bez okusa” postavljeno je na dnu skale, tj. na visinu od 0 mm, “jedva primjetno” na 2 mm, “slabo” na 7 mm, “umjereno” na 20 mm, “jako” na 40 mm, “vrlo jako” na 61 mm, i “najjače moguće” bilo je položeno na 114 mm od početne linije (575). Ispitivač je označenu vrijednost mjerio kao udaljenost u milimetrima, počevši od nule pa do oznake koju je postavljao svaki ispitanik za svaku od testiranih otopina. Doživljaj hedonističke vrijednosti okusa je kvantificiran korištenjem validirane skale Hedonističke vrijednosti okusa (engl. *Labeled Affective Magnitude scale*, LAM) (576) (Prilog 2) , ukupne dužine linije od 100 mm, pri čemu je na sredini skale postavljena izjava “Niti mi se sviđa niti ne sviđa” (Prilog 2). Kako bi se označio negativni afekt skale, cijela je skala pretvorena u raspon od -50 do +50 mm, oduzimajući 50 mm od stvarne brojčane vrijednosti za svakog ispitanika, tako da je -50 predstavljalo “najveće moguće nesviđanje”, a + 50 “najveće moguće sviđanje”.

Redosljed testiranja i korištenih otopina je bio randomiziran, osim za otopinu gorkog okusa, koja je uvijek testirana na kraju. Ispitanik bi dobio jednokratnu plastičnu čašicu s 10 ml ispitivane otopine sobne temperature, bez znanja koju će otopinu kušati. Dobio bi i uputu da otopinu ne guta, nego da je zadrži u usnoj šupljini na nekoliko sekundi, kako bi mogao lakše procijeniti njezin intenzitet i hedonističku vrijednost, te da je potom ispljune. Između testiranja pojedinih

otopina odredila bi se pauza od najmanje jedne minute, za vrijeme koje su ispitanici zamoljeni da isperu usta s malo vode istovjetne vodi korištenoj za pripravu testnih otopina. Razlog za uvođenje pauza između pojedinačnih testiranja je bilo izbjegavanje učinka zamaranja osjetilnih funkcija ispitanika uslijed opetovanih podražaja u kratkom vremenskom razdoblju.

### 3.2.3. Utvrđivanje ovulacije

Ovulaciju smo u ispitanica utvrđivali primjenom kućnog urinskog LH testa (One Step® LH ovulacijski test, s visokom osjetljivošću od 20 mIU/ml, odobren od strane FDA, ISO 134852003-certificiran, proizveden od AI DE Diagnostic Co., Ltd., P.R. China). Urinski test s pragom od 25-30 mIU/ml daje najbolju prediktivnu vrijednost unutar 24 sata (577). Test osigurava vidljiv rezultat za 2-5 minute, određujući snažni porast koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) u urinu, tzv. "LH skok" koji prethodi ovulaciji. Za svaku ispitanicu individualno je izračunato prikladno vrijeme za početak testiranja, na osnovu duljine prethodnih 6 menstruacijskih ciklusa, s početkom testiranja najmanje 3 dana prije očekivane ovulacije. Ispitanice su snabdjevene sa po 10 test-trakica, koje su trebale iskoristiti kroz deset dana za redom, prije nego bi se, u slučaju izostanka vidljivog LH-skoka ciklus mogao proglasiti anovulatornim. Sve su ispitanice dobile i pisane upute sa svim detaljima o načinu korištenju trakica, uz iscrpno usmeno objašnjenje istraživača zaduženog za uključivanje ispitanika. Istom istraživaču ispitanice su se obraćale i prijavom pozitivnog nalaza na trakici, radi daljeg mapiranja ciklusa i dogovora za termine idućih mjerenja. Dogovoreno je da se pozitivan rezultat prijavi odmah, kako bi se ovulatorno testiranje organiziralo unutar 24 sata od pozitivnog nalaza testa. Ispitanice koje nisu registrirale LH skok uključene su naknadno u kontrolnu skupinu žena sa anovulatornim ciklusom (aoŽ) te su uključene u testiranje još jedan put.

### 3.2.4. Statistički postupci

Numeričke varijable s normalnom distribucijom prikazane su korištenjem aritmetičke sredine i standardne devijacije, dok se medijan s interkvartilnim rasponom (IKR) koristio za ordinalne varijable i numeričke varijable koje su odstupale od normalne razdiobe (razdioba je

testirana Kolmogorov-Smirnovljevim testom). Kategorijske varijable su opisane korištenjem apsolutnih brojeva i postotaka.

Razlike između šest skupina testirane su hi-kvadratom za kategorijske varijable (ili Fisherovim egzaktnim testom), dok se za numeričke varijable koristio jednosmjerni ANOVA test (s Tukey HSD *post hoc* testom), ili Kruskal-Wallis test (s Mann-Whitey testom kao *post hoc* testom), ovisno o razdiobi podataka (578).

Razlike unutar svake od šest ispitivanih skupina uključenih u istraživanje testirale su se pomoću ANOVA testa za ponovljena mjerenja (za osjete okusa i njuha), ili, njegovom neparametrijskom alternativom, Friedman-ovim testom sa Wilcoxon-ovim rank testom kao *post-hoc* testom.

Dodatno, s namjerom otkrivanja mogućeg postojanja linearnog ili cikličkog obrasca u percepciji njuha i okusa kroz uzastopna ispitivanja unutar svake ispitivane skupine, primijenili smo metodu otkrivanja linearnog i/ili trigonometrijskog trenda, koristeći računalni web-servis dostupan na stranici <https://www.mycurvefit.com>.

Postojanje linearnog trenda testiralo se korištenjem formule:

$$y=mx + c$$

Formula za trigonometrijski trend bila je:

$$y=a*\sin(x) + b*\cos(x) + c$$

Konačno, provedena je i regresijska analiza, korištenjem linearnog mješovitog modela, s ciljem repliciranja rezultata dobivenih u bivarijatnoj analizi (ANOVA za ponovljena mjerenja). U model su uključeni i mogući čimbenici zabune (engl. *confounding factors*): dob (kontinuirana varijabla), pušenje (da/ne) i omjer struka i visine (smatran je povišen kada je iznosio  $\geq 0,5$ ), dok su glavne prediktorske varijable bile skupine ispitanika, pojedinačna mjerenja i interakcija grupe i vremenske odrednice. Stvoreno je ukupno dvanaest regresijskih modela, pri čemu su zavisne varijable bile: prag osjeta njuha, razlikovanje mirisa, prepoznavanje mirisa, ukupna sposobnost osjeta njuha, intenzitet okusa za slatko, intenzitet okusa za slano, intenzitet okusa za kiselo, intenzitet okusa za gorko, hedonistički doživljaj za slatko, hedonistički doživljaj za slano,

hedonistički doživljaj za kiselo i hedonistički doživljaj za gorko (odvojeni model za svaku od zavisnih varijabli).

Izračun veličine uzorka temeljen je na očekivanoj razlici u dvije glavne skupine ispitanica praćenih kroz četiri faze menstruacijskog ciklusa (1mcŽ i 2mcŽ). Korišteni su rezultati srednjih vrijednosti osjeta njuha iz ranije objavljenog članka sa sličnim istraživačkim pitanjem (6). Na temelju podataka iz navedenog članka i koristeći internetski kalkulator (<https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html>), uz  $\alpha=0,05$  i očekivanu snagu istraživanja od 80%, potrebno je minimalno 20 ispitanica u svakoj promatranoj skupini. To smo i postigli u naše dvije najvažnije istraživane skupine (1mcŽ i 2mcŽ). Konačni uzorak sastojao se od ukupno 99 ispitanika za testiranje osjeta njuha i 93 ispitanika u testiranju okusa (Slika 1).

Međutim, s obzirom na manji broj ispitanika koji su uključeni u neke od kontrolnih skupina, izračunali smo i postignutu snagu (*post hoc* analiza statističke snage), pomoću alata G\*Power v. 3.1.9.7 (578). Izračun statističke snage proveden je uz sljedeće pretpostavke: veličina učinka od 0,13 (ovo je bila najmanja dobivena veličina učinka u našoj analizi za percepciju mirisa i okusa), vjerojatnost pogreške tipa 1 od 0,05, ukupna veličina uzorka od 47 ispitanika, s dvije testirane skupine i 4 ponovljena mjerenja, s korelacijom između ponovljenih mjerenja od najmanje 0,74, bez korekcija nesferičnosti. Uz navedene parametre dobivena je snaga od 83,6% za analizu percepcije osjeta u 1mcŽ i 2mcŽ skupine, što su dvije glavne skupine u ovoj studiji i koje odgovaraju glavnoj hipotezi istraživanja. Statistička analiza provedena je korištenjem IBM SPSS statističkog paketa v22 (IBM, Armonk, NY, USA). Statistička značajnost postavljena je na  $P<0.05$ .

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Osobine ispitanika

Ovo je istraživanje uključilo 99 ispitanika, podijeljenih u šest skupina. Izuzev postmenopauzalnih žena (pmŽ), koje su bile starije od ispitanika iz svih ostalih skupina (svi  $P < 0,001$ ), nisu postojale statistički značajne razlike između skupina u dobi, socioekonomskom statusu i u navici pušenja (Tablica 1). Muškarci (skupina M) i postmenopauzalne žene (pmŽ) imali su u prosjeku veći ITM i omjer struka i bokova, u usporedbi sa ostalim skupinama (Tablica 1).

**Tablica 1. Osnovne osobine ispitanika**

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
Dob; medijan (IKR)	24,02 (6,24)	56,55 (3,45)	24,51 (1,50)	20,56 (16,26)	27,27 (7,87)	27,56 (12,49)	<0,001*	<0,001 <sup>12</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , <0,001 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
ITM; medijan (IKR)	24,34 (2,38)	26,96 (3,93)	20,71 (3,79)	21,90 (5,68)	20,58 (2,09)	21,41 (2,22)	<0,001*	0,017 <sup>12</sup> , 0,009 <sup>13</sup> , <0,001 <sup>15</sup> , 0,001 <sup>16</sup> , 0,001 <sup>23</sup> , 0,017 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
WHR; medijan (IKR)	0,84 (0,05)	0,86 (0,14)	0,71 (0,05)	0,76 (0,05)	0,73 (0,03)	0,73 (0,06)	<0,001*	<0,001 <sup>13</sup> , <0,001 <sup>14</sup> , <0,001 <sup>15</sup> , <0,001 <sup>16</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , 0,006 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
WHtR; medijan (IKR)	0,46 (0,05)	0,54 (0,09)	0,41 (0,04)	0,43 (0,08)	0,42 (0,02)	0,41 (0,07)	<0,001*	<0,001 <sup>12</sup> , 0,006 <sup>13</sup> , <0,001 <sup>15</sup> , 0,013 <sup>16</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , 0,001 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
SES; medijan (IKR)	3,50 (1,00)	4,00 (1,00)	3,00 (1,00)	3,00 (1,80)	3,50 (1,00)	4,00 (1,00)	0,330*	Na
Pušenje; n (%)							0,064 <sup>‡</sup>	Na
Aktivni pušači	3 (17,60)	3 (21,40)	1 (10,00)	3 (37,50)	12 (57,10)	10 (34,50)		
Nepušači /bivši pušači	14 (82,40)	11 (78,60)	9 (90,00)	5 (62,50)	9 (42,90)	19 (65,50)		

IKR – interkvartilni raspon; ITM – indeks tjelesne mase; WHR – omjer opsega struka i kukovaa (*engl. "waist-to-hip ratio"*); WHtR – omjer opsega kukova i visine (*engl. "waist-to-height ratio"*); SES – socioekonomski status; \*Kruskal-Wallis test; <sup>‡</sup>Fisher egzaktni test

<sup>1</sup>Muškarci (M); <sup>2</sup>Postmenopauzalne žene (pmŽ); <sup>3</sup>Korisnice oralne kontracepcije (okŽ); <sup>4</sup>Žene s anovulatornim ciklusom (aoŽ); <sup>5</sup>Žene mjerene kroz četiri faze jednog cjelovitog menstruacijskog ciklusa, s početkom u središnjoj folikularnoj fazi(1mcŽ); <sup>6</sup>Žene mjerene kroz četiri faze koji pripadaju dvoma različitim, no uzastopnim menstruacijskim ciklusima (2mcŽ). Na – nije primjenjivo (*engl. "not applicable"*)



Nisu zabilježene razlike u stupnju sitosti i žeđi između skupina ispitanika tijekom bilo koje od epizoda mjerenja, odnosno faze ciklusa (Tablice 2. i 3.). Usporedba ponovljenih mjerenja za stupanj sitosti i žeđi unutar svake od skupina pokazala je samo jedan statistički značajan rezultat, i to u skupini žena ispitivanih tijekom dva uzastopna MC (2mcŽ), za stupanj žeđi ( $P=0,037$ ) (Tablice 2. i 3.).

U Tablicama 2-19. za skupinu 2 mcŽ redoslijed podataka ne slijedi stvarni kronološki slijed mjerenja (kako je to slučaj u ostalim skupinama), već su umjesto toga podaci prikazani prema slijedu faza MC, pa prvo mjerenje predstavlja podatke iz središnje folikularne faze, drugo iz ovulacijske, treće iz središnje i četvrto iz kasne lutealne faze.

**Tablica 2.** Procjena gladi u šest skupina ispitanika; podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR)

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	3,50 (4,25)	5,00 (2,75)	5,00 (1,75)	4,00 (6,00)	7,00 (4,25)	4,00 (4,50)	0,120	Na
2. mjerenje/ovulacija	4,50 (3,75)	3,00 (4,50)	3,00 (4,00)	3,00 (3,00)	5,00 (5,00)	5,00 (4,00)	0,379	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	4,50 (3,00)	5,00 (5,00)	5,00 (5,00)	6,00 (2,75)	6,00 (5,00)	5,00 (5,00)	0,425	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					7,00 (2,50)	4,00 (3,00)	0,059	Na
Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina	0,459	0,607	0,651	0,385	0,202	0,680		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je Kruskal-Wallis-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Mann-Whitney-evim testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je Friedman-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Wilcoxon-ovim Signed Rank testom.

**Tablica 3.** Procjena žeđi u šest skupina ispitanika; podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR)

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	4,00 (3,00)	3,50 (2,75)	5,00 (2,00)	4,00 (7,00)	4,00 (4,00)	6,00 (3,00)	0,063	Na
2. mjerenje/ovulacija	4,00 (3,00)	4,00 (7,75)	5,00 (4,00)	4,50 (4,75)	6,00 (4,00)	6,00 (4,00)	0,177	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	6,00 (2,00)	4,50 (5,25)	7,00 (3,00)	5,00 (2,00)	6,00 (4,00)	5,00 (3,00)	0,128	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					6,00 (2,75)	5,50 (5,00)	0,716	Na
Ukupna P vrijednost vrijednost za usporedbu unutar skupina	0,057	0,326	0,102	0,861	0,309	0,037		
Post-hoc P vrijednost	Na	Na	Na	Na	Na	0,029 <sup>13</sup> , 0,030 <sup>23</sup>		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je Kruskal-Wallis-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Mann-Whitney-evim testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je Friedman-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Wilcoxon-ovim signed rank testom

Nije bilo razlike niti u doživljaju stresa (svi  $P > 0,177$ ), razini anksioznosti (svi  $P > 0,125$ ), ili sreće (svi  $P > 0,123$ ) u ponovljenim mjerenjima unutar svake od skupina tijekom svih mjernih točaka (Tablice 4, 5, i 6). Nije bilo niti razlika u procjeni emocionalnog stanja između žena mjenjenih tijekom četiri uzastopne faze cjelovitog MC (1mcŽ) i žena mjenjenih tijekom četiri faze MC tijekom dva uzastopna MC (2mcŽ) (Tablice 4-6).

**Tablica 4.** Procjena emocionalnog stresa u šest skupina ispitanika; podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR)

	M N=17	pmŽ N=14	ocŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/ središnja folikularna faza	2,00 (2,00)	3,00 (3,00)	2,00 (3,00)	2,00 (2,00)	2,00 (3,00)	2,00 (4,00)	0,324	Na
2. mjerenje/ ovulacija	2,00 (2,00)	3,50 (2,00)	3,50 (6,00)	1,50 (2,00)	3,50 (4,00)	3,00 (3,00)	0,036	0,004 <sup>12</sup> , 0,002 <sup>24</sup> , 0,039 <sup>34</sup>
3. mjerenje/ središnja lutealna faza	2,00 (2,00)	4,00 (2,00)	3,00 (6,00)	2,50 (2,00)	2,00 (3,00)	3,00 (5,00)	0,072	Na
4. mjerenje/ kasna lutealna faza					3,00 (4,00)	3,00 (4,00)	0,754	Na
Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina	0,199	0,401	0,177	0,350	0,419	0,409		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je Kruskal-Wallis-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Mann-Whitney-evim testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je Friedman-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Wilcoxon-ovim signed rank testom.

**Tablica 5.** Procjena emocionalnog statusa tjeskobe u šest skupina ispitanika; podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon (IKR)

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/ središnja folikularna faza	2,00 (2,00)	3,00 (1,00)	1,00 (3,00)	1,50 (4,00)	1,00 (2,00)	2,00 (2,00)	0,134	Na
2. mjerenje/ ovulacija	2,00 (1,00)	4,00 (3,00)	4,00 (3,00)	2,00 (2,00)	1,00 (2,00)	2,00 (2,00)	0,028	0,003 <sup>12</sup> , 0,022 <sup>24</sup> , 0,002 <sup>25</sup> , 0,010 <sup>26</sup>
3. mjerenje/ središnja lutealna faza	2,00 (1,00)	4,00 (2,00)	3,00 (4,00)	1,50 (1,00)	1,00 (2,00)	2,00 (2,00)	<0,001	<0,001 <sup>12</sup> , 0,012 <sup>23</sup> , 0,001 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , 0,003 <sup>26</sup> , 0,042 <sup>34</sup> , 0,019 <sup>35</sup>
4. mjerenje/ kasna lutealna faza					1,00 (2,00)	2,00 (3,00)	0,676	Na
Ukupna P vrijednost	0,217	0,205	0,125	0,538	0,986	0,764		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je Kruskal-Wallis-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Mann-Whitney-evim testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je Friedman-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Wilcoxon-ovim signed rank testom.

**Tablica 6.** Procjena emocionalnog statusa sreće u šest skupina ispitanika; podaci su prikazani kao medijan i interkvartilni raspon

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	7,00 (3,00)	7,00 (4,00)	8,00 (3,00)	8,00 (3,00)	9,00 (1,00)	8,00 (2,00)	0,309	Na
2. mjerenje/ovulacija	8,00 (2,00)	6,50 (3,00)	7,00 (3,00)	8,00 (2,00)	9,00 (1,00)	8,00 (2,00)	0,002	0,021 <sup>12</sup> , 0,008 <sup>13</sup> , 0,005 <sup>25</sup> , 0,002 <sup>26</sup> , 0,003 <sup>35</sup> , 0,001 <sup>36</sup>
3. mjerenje/središnja lutealna faza	8,00 (3,00)	7,00 (2,00)	6,00 (3,00)	8,50 (2,00)	9,00 (2,00)	9,00 (1,00)	0,001	0,029 <sup>24</sup> , 0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup> , 0,036 <sup>34</sup> , 0,002 <sup>35</sup> , 0,001 <sup>36</sup>
4. mjerenje/kasna lutealna faza					9,00 (2,00)	9,00 (2,00)	0,880	Na
Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina (IKR)	0,345	0,933	0,123	0,472	0,908	0,860		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je Kruskal-Wallis-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Mann-Whitney-evim testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je Friedman-ovim testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su Wilcoxon-ovim Signed Rank testom

## 4.2. Osjet njuha

### 4.2.1. Prag osjeta njuha

Nije bilo razlika u pragu osjeta njuha za 2-feniletanol između skupina i to u svim mjerenjima. Muškarci su pokazali osjetne sposobnosti jednake ženama (Tablica 7). Pronađena je značajna razlika u ponovljenim mjerenjima samo u skupini postmenopauzalnih žena ( $F(2,26)=5,84$ ; parcijalna  $\eta^2=0,31$ ,  $P=0,008$ ), s najboljim rezultatima zabilježenima tijekom trećeg testiranja, no bez linearnog porasta tijekom sva tri mjerenja (Tablica 7). Ovaj je rezultat također potvrđen i linearnim mješovitim modelom, sa značajnim grupnim trendom za prvo ( $P=0,010$ ) i drugo ( $P=0,022$ ) mjerenje, u usporedbi s trećim mjerenjem u postmenopauzalnih žena (Tablica 11). Zapaženo je i značajno linearno smanjenje praga osjeta njuha tijekom ukupnog ispitivanja u skupini anovulatornih žena (aoŽ;  $P=0,017$ ) te u žena ispitivanih tijekom dva MC (2mcŽ;  $P=0,038$ ; Tablica 7). Kao što je već objašnjeno, podaci za 2mcŽ skupinu su u tablici poredani na način da slijede faze ciklusa umjesto stvarni redosljeda mjerenja. Ova zapažanja nisu potvrđena linearnim mješovitim modelom, ali je zato utvrđena značajna interakcija grupe i vremena mjerenja za prag osjeta njuha u žena praćenih u jednom cjelovitom MC (1mcŽ), i to za prvo mjerenje (folikularna faza) u usporedbi s mjerenjem iz kasne lutealne faze ( $P=0,047$ ; Tablica 11).



**Tablica 7.** Prag njuha u šest ispitivanih skupina kroz mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	9,38 $\pm$ 2,13	8,95 $\pm$ 1,83	10,35 $\pm$ 1,63	11,50 $\pm$ 2,82	10,00 $\pm$ 1,69	10,28 $\pm$ 2,68	0,124	Na
2. mjerenje/ovulacija	10,71 $\pm$ 2,40	8,64 $\pm$ 2,81	10,60 $\pm$ 2,26	10,81 $\pm$ 1,96	10,58 $\pm$ 1,90	9,90 $\pm$ 2,94	0,183	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	9,93 $\pm$ 1,57	10,64 $\pm$ 1,81	9,65 $\pm$ 2,67	10,19 $\pm$ 1,72	11,26 $\pm$ 1,72	9,84 $\pm$ 2,69	0,205	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					10,56 $\pm$ 1,80	9,60 $\pm$ 2,53	0,145	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,098	F(2,26)=5,84, parcijalna $\eta^2=0,31$ ; 0,008	0,555	0,504	0,120	0,611		
Post-hoc P vrijednost	Na	0,030 <sup>13</sup> , 0,012 <sup>23</sup>	Na	Na	Na	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,731	0,423	0,497	0,017	0,410	0,038		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,366	0,432		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom. Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanama, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

#### 4.2.2. Razlikovanje mirisa

Analiza sposobnosti razlikovanja mirisa pokazala je značajne razlike samo u grupi žena praćenih kroz jedinstveni MC (1mcŽ;  $F(3,60)=3,872$ , parcijalna  $\eta^2=0,16$ ;  $P=0,013$ ; Tablica 8). Prikazano je kontinuirano povećanje srednje vrijednosti zbroja diskriminacije mirisa kroz sve mjerne točke, počevši sa srednjom vrijednosti od  $12,05 \pm 2,25$  u središnjoj lutealnoj fazi, u usporedbi s  $13,52 \pm 1,25$  u kasnoj lutealnoj fazi, ali bez statistički značajnog *post-hoc* rezultata testiranja (nakon primjene strožije Bonferroni-jeve korekcije; Tablica 8). Ipak, prikazana je linearna krivulja sa značajnim povećanjem sposobnosti razlikovanja mirisa tijekom uzastopnih faza MC, ponovno u ovoj istoj skupini ispitanica ( $P=0,004$ ; Tablica 8.). Ovo je također potvrđeno i linearnim miješanim modelom, gdje je utvrđena značajna interakcija grupe i vremena mjerenja u žena mjerenih u cjelovitom MC ( $P=0,038$  za mjerenje u središnjoj folikularnoj fazi i  $P=0,024$  u ovulatornoj fazi, u odnosu na mjerenje u kasnoj lutealnoj fazi; Tablica 11).

Sposobnost razlikovanja mirisa unutar skupine razlikovale su se značajno samo u skupini postmenoauzalnih žena (pmŽ), gdje su primjećeni statistički značajno lošiji rezultati razlikovanja mirisa u drugom i trećem mjerenju, za razliku od rezultata dobivenih u ostalim skupinama (Tablica 8), a dob se pokazuje kao parametar koji je u negativnoj korelaciji sa sposobnošću razlikovanja mirisa u linearnom mješovitom modelu ( $P=0,046$ ; Tablica 11.).

**Tablica 8.** Razlikovanje mirisa u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	12,24 $\pm$ 1,56	11,50 $\pm$ 1,65	12,60 $\pm$ 1,08	12,13 $\pm$ 1,89	12,05 $\pm$ 2,25	12,62 $\pm$ 1,92	0,530	Na
2. mjerenje/ovulacija	13,12 $\pm$ 1,27	10,50 $\pm$ 1,74	13,20 $\pm$ 1,69	13,25 $\pm$ 1,28	12,62 $\pm$ 1,56	13,14 $\pm$ 1,30	F(5,93)=7,60, parcijalna $\eta^2=0,29$ ; <0,001	<0,001 <sup>12</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , 0,001 <sup>24</sup> , 0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
3. mjerenje/središnja lutealna faza	12,82 $\pm$ 1,81	11,00 $\pm$ 1,78	13,60 $\pm$ 1,65	13,50 $\pm$ 1,60	13,14 $\pm$ 1,01	12,62 $\pm$ 1,78	F(5,93)=4,39, parcijalna $\eta^2=0,19$ ; 0,001	0,029 <sup>12</sup> , 0,003 <sup>23</sup> , 0,010 <sup>24</sup> , 0,003 <sup>25</sup> , 0,033 <sup>26</sup>
4. mjerenje/kasna lutealna faza					13,52 $\pm$ 1,25	12,76 $\pm$ 1,77	0,096	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,235	0,233	0,314	0,124	F(3,60)=3,87, parcijalna $\eta^2=0,16$ ; 0,013	0,500		
Post-hoc P vrijednost	Na	Na	Na	Na	-	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,551	0,667	0,073	0,224	0,004	0,946		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,138	0,950		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD post hoc testom. Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanama, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja

#### 4.2.3. Prepoznavanje mirisa

Rezultati prepoznavanja mirisa značajno su rasli tijekom uzastopnih mjerenja jedino za 1mcŽ grupu ( $F(3,60)=8,20$ ; parcijalna  $\eta^2=0,29$ ;  $P<0,001$ ) i okŽ grupu ( $P=0,036$ ), upućujući na poboljšanje sposobnosti prepoznavanja mirisa tijekom promatranog razdoblja (Tablica 9). Naime, prikazan je statistički značajan porast sposobnosti u kasnoj lutealnoj fazi (četvrto mjerenje, srednja vrijednost prepoznavanja mirisa iznosila je  $14,19 \pm 1,50$  u usporedbi sa središnjom folikularnom fazom (prvo mjerenje, srednja vrijednost  $12,67 \pm 1,98$ ;  $P=0,001$ ), kao i ovulatornom fazom (drugo mjerenje,  $13,38 \pm 1,66$ ;  $P=0,028$ ; Tablica 9). Dodatno, prosječne vrijednosti prepoznavanja mirisa slijedile su linearni trend u skupini 1mcŽ ( $P=0,026$ ; Tablica 9), a značajan rezultat dobiven je i za interakciju grupe i vremena mjerenja u linearnom mješovitom modelu za ovu istu skupinu, kao i za žene iz skupine korisnica OHK (Tablica 11).

**Tablica 9.** Prepoznavanje mirisa u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	13,24 $\pm$ 1,25	11,57 $\pm$ 1,83	13,70 $\pm$ 1,83	13,88 $\pm$ 1,136	12,67 $\pm$ 1,98	13,34 $\pm$ 1,72	F(5,93)=3,20, parcijalna $\eta^2=0,15$ ; 0,010	0,082 <sup>12</sup> , 0,037 <sup>23</sup>
2. mjerenje/ovulacija	13,47 $\pm$ 1,13	11,43 $\pm$ 1,51	14,00 $\pm$ 1,63	14,50 $\pm$ 1,20	13,38 $\pm$ 1,66	13,83 $\pm$ 1,28	F(5,93)=7,35, parc. $\eta^2=0,28$ ; <0,001	0,002 <sup>12</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , <0,001 <sup>24</sup> , 0,002 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
3. mjerenje/središnja lutealna faza	13,53 $\pm$ 1,33	11,21 $\pm$ 2,08	14,90 $\pm$ 1,20	13,89 $\pm$ 1,55	13,52 $\pm$ 2,02	13,34 $\pm$ 1,40	F(5,93)=6,77, parc. $\eta^2=0,27$ ; <0,001	0,002 <sup>12</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , 0,005 <sup>24</sup> , 0,001 <sup>25</sup> , 0,002 <sup>26</sup>
4. mjerenje/kasna lutealna faza					14,19 $\pm$ 1,50	13,48 $\pm$ 1,70	0,135	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,647	0,766	0,036	0,360	F(3,60)=8,20, parc. $\eta^2=0,29$ ; <0,001	0,342		
Post-hoc P vrijednost	Na	Na	-	Na	0,001 <sup>14</sup> , 0,028 <sup>24</sup>	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,208	0,081	0,179	0,991	0,026	0,966		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,435	0,957		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

#### 4.2.4. Ukupne sposobnosti osjeta njuha - TDI zbroj (engl. *Threshold, Discrimination, Identification*)

Korisnice oralne kontracepcije (skupina okŽ) kao i žene praćene kroz jedan cjeloviti MC (1mcŽ) pokazale su obrazac kontinuiranog poboljšanja ukupne sposobnosti osjeta njuha definiran TDI zbrojem, ali je samo 1mcŽ skupina žena imala statistički značajno poboljšanje ( $F(3,60)=7,72$ ; parcijalna  $\eta^2=0,28$ ,  $P<0,001$ ; Tablica 10). Linearni trend poboljšanja u TDI zbroju bio je opet značajan samo u toj skupini ispitanica ( $P=0,039$ ), što je istovjetno rezultatu dobivenom linearnim mješovitim modelom, gdje je uočena značajna grupna interakcija i vremena mjerenja za ovu skupinu (Tablica 11).

Muškarci su pokazali razliku između srednje vrijednosti TDI zbroja u prvom mjerenju ( $34,85 \pm 3,36$ ) i u drugom mjerenju ( $37,29 \pm 3,21$ ; *post-hoc*  $P=0,028$ ) (Tablica 10). Sve su skupine mlađih ispitanika ostvarile bolje rezultate testova mirisa u odnosu na postmenopauzalne žene (pmŽ), osim u prvom mjerenju, kada su muškarci i 1mcŽ imali rezultate koji se nisu značajnije razlikovali od rezultata dobivenih u pmŽ (Tablica 10).

Nije primjećena nikakva inferiornost u rezultatima testiranja osjeta njuha u muških ispitanika u odnosu na rezultate žena slične dobi.

**Tablica 10.** Ukupni TDI zbroj (prag, razlikovanje i prepoznavanje mirisa) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

	M N=17	pmŽ N=14	okŽ N=10	aoŽ N=8	1mcŽ N=21	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	34,85 $\pm$ 3,36	32,02 $\pm$ 3,33	36,65 $\pm$ 2,30	37,50 $\pm$ 4,65	34,71 $\pm$ 3,99	36,09 $\pm$ 3,84	F(5,93)=3,48, parcijalna $\eta^2=0,16$ ; 0,006	0,035 <sup>23</sup> , 0,014 <sup>24</sup> , 0,012 <sup>26</sup>
2. mjerenje/ovulacija	37,29 $\pm$ 3,21	30,57 $\pm$ 4,20	37,80 $\pm$ 3,84	38,56 $\pm$ 2,68	36,58 $\pm$ 3,79	36,86 $\pm$ 3,48	F(5,93)=8,47, partial $\eta^2=0,31$ ; <0,001	<0,001 <sup>12</sup> , <0,001 <sup>23</sup> , <0,001 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , <0,001 <sup>26</sup>
3. mjerenje/redišnja lutealna faza	36,28 $\pm$ 3,47	32,86 $\pm$ 4,47	38,15 $\pm$ 3,16	37,56 $\pm$ 3,01	37,93 $\pm$ 2,92	35,80 $\pm$ 3,06	F(5,93)=4,944, parc. $\eta^2=0,21$ ; <0,001	0,003 <sup>23</sup> , 0,024 <sup>24</sup> , <0,001 <sup>25</sup> , 0,003 <sup>26</sup>
4. mjerenje/kasna lutealna faza					38,27 $\pm$ 2,36	35,85 $\pm$ 3,57	F(5,93)=7,37, parc. $\eta^2=0,13$ ; 0,009	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	F(2,32)=3,93, parc. $\eta^2=0,20$ ; 0,030	0,085	0,430	0,797	F(3,60)=7,72, parc. $\eta^2=0,28$ ; <0,001	0,425		
Post-hoc P vrijednost	0,028 <sup>12</sup>	Na	Na	Na	0,004 <sup>13</sup> , 0,005 <sup>14</sup>	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,605	0,764	0,192	0,966	0,039	0,532		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,106	0,818		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

**Tablica 11.** Analiza svih testova za procjenu osjeta njuha po skupinama i prema fazama mjerenja, korištenjem mješovitog linearnog modela, uz kontrolu na dob, status pušenja i omjer struka i visine (varijable uključene kao potencijalni čimbenici zabune)

	Prag osjeta njuha (95% CI); P	Razlikovanje mirisa (95% CI); P	Prepoznavanje mirisa (95% CI); P	TDI zbroj (95% CI); P
Skupina (žene praćene kroz 2 MC su referentna skupina)				
Muškarci (M)	-0,05 (-1,43 – 1,34); 0,945	0,07 (-0,91 – 1,05); 0,893	0,49 (-0,44 – 1,42); 0,297	0,52 (-1,61 – 2,64); 0,632
Postmenopauzalne žene (pmŽ)	1,33 (-1,06 – 3,74); 0,273	-1,02 (-2,59 – 0,55); 0,203	-2,53 (-4,22 – -0,85); 0,004	-2,21 (-5,94 – 1,51); 0,242
Korisnice oralne hormonske kontracepcije (okŽ)	-0,07 (-1,75 – 1,63); 0,939	0,74 (-0,46 – 1,94); 0,225	1,79 (0,65 – 2,93); 0,002	2,47 (-1,13 – 5,06); 0,062
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ)	0,43 (-1,40 – 2,26); 0,643	0,71 (0,59 – 2,01); 0,281	0,58 (-0,65 – 1,81); 0,352	1,73 (-1,08 – 4,54); 0,226
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ)	1,10 (-0,25 – 2,45); 0,109	0,84 (-1,12 – 1,79); 0,087	0,88 (-0,18 – 1,79); 0,055	2,81 (0,74 – 4,87); 0,008
Vrijeme (posljednje mjerenje je referentno)				
1. mjerenje/središnja folikularna faza	0,90 (-0,04 – 1,84); 0,059	-0,30 (-1,07 – 0,47); 0,448	-0,14 (-0,70 – 0,41); 0,608	0,32 (-1,08 – 1,71); 0,655
2. mjerenje/ovulacija	0,22 (-0,72 – 1,16); 0,641	0,36 (-0,41 – 1,13); 0,363	0,37 (-0,18 – 0,93); 0,189	0,96 (-0,43 – 2,36); 0,175
3. mjerenje/središnja lutealna faza	0,34 (-0,60 – 1,28); 0,472	-0,06 (-0,83 – 0,71); 0,886	-0,07 (-0,63 – 0,48); 0,788	0,22 (-1,17 – 1,62); 0,754
Vrijeme * skupina (posljednje mjerenje je referentna točka)				
Muškarci (M) * prvo mjerenje	-0,85 (-2,36 – 0,65); 0,265	-0,31 (-1,55 – 0,92); 0,617	-0,38 (-1,26 – 0,51); 0,406	-1,39 (-3,62 – 0,84); 0,222
Muškarci (M) * drugo mjerenje	1,26 (-0,24 – 2,76); 0,100	-0,08 (-1,32 – 1,15); 0,898	-0,61 (-1,50 – 0,27); 0,174	0,56 (-1,67 – 2,80); 0,619
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * prvo mjerenje	-2,21 (-3,88 – -0,54); 0,010	0,86 (-0,52 – 2,23); 0,221	0,84 (-0,15 – 1,83); 0,096	-0,36 (-2,85 – 2,12); 0,773
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * drugo mjerenje	-1,96 (-3,63 – -0,28); 0,022	-0,64 (-2,02 – 0,73); 0,356	0,01 (-0,98 – 1,00); 0,979	-2,59 (-5,07 – -0,11); 0,041
<b>Tablica 11. Nastavak</b>	Prag osjeta njuha	azlikovanje mirisa	repoznavanje mirisa	TDI zbroj



	(95% CI); P	(95% CI); P	(95% CI); P	(95% CI); P
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * prvo mjerenje	0,14 (-1,70 – 1,98); 0,881	-0,76 (-2,27 – 0,75); 0,323	-1,13 (-2,22 – -0,04); 0,041	-1,59 (-4,32 – 1,31); 0,250
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * drugo mjerenje	1,07 (-0,76 – 2,91); 0,252	-0,81 (-2,32 – 0,70); 0,289	-1,35 (-2,43 – -0,26); 0,015	-1,09 (-3,82 – 1,64); 0,431
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * prvo mjerenje	0,75 (-1,25 – 2,75); 0,459	-1,13 (-2,78 – 0,51); 0,176	0,07 (-1,11 – 1,25); 0,909	-0,15 (-3,13 – 2,81); 0,917
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * drugo mjerenje	0,75 (-1,25 – 2,74); 0,463	-0,66 (-2,31 – 0,98); 0,427	0,18 (-1,00 – 1,36); 0,769	0,26 (-2,71 – 3,23); 0,864
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ) * prvo mjerenje	-1,47 (-2,91 – -0,2); 0,047	-1,26 (-2,45 – -0,07); 0,038	-1,37 (-2,22 – -0,51); 0,002	-3,93 (-6,08 – -1,78); <0,001
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ) * drugo mjerenje	-0,52 (-1,97 – 0,92); 0,477	-1,37 (-2,56 – -0,18); 0,024	-1,16 (-2,01 – -0,30); 0,008	-3,04 (-5,19 – -0,89); 0,006
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ) * treće mjerenje	0,38 (-1,07 – 1,83); 0,606	-0,41 (-1,60 – 0,78); 0,496	-0,62 (-1,47 – 0,24); 0,157	-0,64 (-2,79 – 1,51); 0,556
Dob	-0,02 (-0,08 – 0,04); 0,462	-0,04 (-0,07 – -0,001); 0,046	0,01 (-0,03 – 0,05); 0,677	-0,05 (-0,14 – 0,04); 0,292
Pušenje (DA je referentno)	-0,14 (-0,96 – 0,67); 0,730	0,25 (-0,25 – 0,75); 0,319	-0,57 (-1,17 – 0,17); 0,057	-0,48 (-1,76 – 0,80); 0,455
WHtR (povišen je referentan)	-0,18 (-1,23 – 0,87); 0,733	-0,25 (-0,90 – 0,40); 0,443	-0,09 (-0,75 – 0,67); 0,819	-0,50 (-2,15 – 1,15); 0,547

WHtR – omjer opsega struka i visine

### 4.3. Testovi za osjet okusa

#### 4.3.1. Osjet okusa za slatko

Najviša prosječna vrijednost percepcije intenziteta slatkog okusa tijekom inicijalnog testiranja zabilježena je u skupini muških ispitanika (srednja vrijednost  $63,69 \pm 26,79$  mm), što je bilo statistički značajno različito u odnosu na ispitanice iz grupe pmŽ ( $38,50 \pm 26,47$  mm;  $P=0,026$ ) i ispitanice iz grupe okŽ ( $26,38 \pm 26,75$  mm;  $P=0,002$ ; Tablica 12). Percepcija intenziteta slatkog okusa povećavala se u grupi korisnica hormonske kontracepcije kroz tri ponovljena mjerenja (okŽ;  $F(2,14)=8,87$ ; parcijalna  $\eta^2=0,56$ ;  $P=0,003$ ; Tablica 12). Linearni mješoviti model također je otkrio značajnu interakciju grupe i vremena mjerenja u ispitanica ove skupine (okŽ), jednako kao i u skupini 1mcŽ (Tablica 20).

Uvrđeno je kako dob nije bila statistički značajan prediktor za doživljeni intenzitet otopine slatkog okusa, dok su nepušači ocjenjivali slatku otopinu intenzivnijom od pušača ( $8,91$ ; 95% CI  $0,10 - 17,73$ ;  $P=0,047$ ), a ispitanici s povećanim omjerom opsega struka i visine istu su otopinu ocjenjivali kao slabije intenzivnu ( $-14,40$ ; 95% CI  $-25,82 - -2,99$ ;  $P=0,014$ ; Tablica 20).

Kao i kod testova za osjet njuha, za skupinu 2mcŽ redoslijed podataka prikazanih u tablicama koje slijede ne prati stvarni kronološki slijed mjerenja (kao u ostalim skupinama), već su umjesto toga podaci upisivani prema slijedu faza MC, pa tako prvo mjerenje predstavlja podatke iz središnje folikularne faze MC-a, drugo iz ovulacijske, treće iz središnje i četvrto mjerenje je dobiveno u kasnoj lutealnoj fazi MC-a.

**Tablica 12.** Intenzitet slatkog okusa (šećer) u šest ispitivanih skupina tijekom faza mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	63,69 $\pm$ 26,79	38,50 $\pm$ 26,47	26,38 $\pm$ 26,75	44,25 $\pm$ 21,04	48,89 $\pm$ 17,58	55,14 $\pm$ 21,21	F(5,87)=4,34, parcijalna $\eta^2=0,20$ ; 0,001	0,026 <sup>12</sup> , 0,002 <sup>13</sup> , 0,017 <sup>36</sup>
2. mjerenje/ovulacija	62,56 $\pm$ 25,83	48,79 $\pm$ 30,29	34,38 $\pm$ 9,94	59,50 $\pm$ 32,81	53,56 $\pm$ 25,63	52,03 $\pm$ 23,32	0,200	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	60,31 $\pm$ 23,60	43,00 $\pm$ 15,47	45,88 $\pm$ 21,30	43,25 $\pm$ 28,57	61,83 $\pm$ 26,52	47,86 $\pm$ 20,02	0,068	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					53,61 $\pm$ 26,25	54,62 $\pm$ 20,46	0,883	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,746	0,282	F(2,14)=8,87, parc. $\eta^2=0,56$ ; 0,003	0,148	0,142	0,362		
Post-hoc P vrijednost	Na	Na	0,018 <sup>13</sup>	Na	Na	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,121	0,713	0,066	0,965	0,462	0,779		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,507	0,535		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

U analizi hedonističkog doživljaja slatke otopine nisu pronađene značajne razlike, kako između grupa, tako i unutar pojedinih grupa ispitanika tijekom faza mjerenja, uz iznimku za treću fazu mjerenja ( $F(5,87)=3,55$ ; parcijalna  $\eta^2=0,17$ ;  $P=0,006$ ; Tablica 13). U tom vremenskom trenutku vidljivo je da su muški ispitanici izražavali veću sklonost, tj. hedonistički efekt prema slatkoj otopini ( $24,25 \pm 13,13$  mm) u odnosu prema postmenopauzalnim ženama ( $0,86 \pm 19,37$  mm), kao i prema ispitanicama praćenim kroz dva MC ( $8,04 \pm 18,78$  mm; Tablica 13). Mješoviti linearni model također je ukazao na muškarce kao skupinu koja je pokazivala veću hedonističku naklonost prema slatkoj otopini (Tablica 21). Nasuprot tome, u ispitanica praćenih kroz četiri faze cjelovitog MC primjećen je ciklički obrazac sklonosti prema slatkome (značajan trigonometrijski trend;  $P=0,011$ ), koji nije uočen u skupini 2mcŽ, dok je u anovulatornih žena uočen linearni trend hedonističkog afekta prema slatkome okusu ( $P=0,035$ ; Tablica 13).

Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za hedonistički doživljaj otopine slatkog okusa (Tablica 21).

**Tablica 13.** Hedonistička vrijednost za slatko (šećer) u šest ispitivanih skupina tijekom seansi mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	20,31 $\pm$ 19,93	-3,29 $\pm$ 22,29	12,00 $\pm$ 19,50	8,88 $\pm$ 18,07	3,56 $\pm$ 20,84	9,69 $\pm$ 20,15	0,051	Na
2. mjerenje/ovulacija	24,13 $\pm$ 14,46	3,71 $\pm$ 18,61	15,00 $\pm$ 19,40	13,88 $\pm$ 16,94	8,50 $\pm$ 19,41	8,79 $\pm$ 20,36	0,051	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	24,25 $\pm$ 13,13	0,86 $\pm$ 19,37	13,50 $\pm$ 16,51	18,00 $\pm$ 10,93	12,67 $\pm$ 15,35	8,04 $\pm$ 18,78	F(5,87)=3,55, parcijalna $\eta^2=0,17$ ; 0,006	0,003 <sup>12</sup> , 0,028 <sup>16</sup>
4. mjerenje/kasna lutealna faza					12,44 $\pm$ 10,97	10,41 $\pm$ 18,59	0,677	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,388	0,610	0,517	0,328	0,150	0,938		
P vrijednost za linearni trend	0,316	0,599	0,667	0,035	0,069	0,824		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,011	0,486		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja

#### 4.3.2. Osjet okusa za slano

Jedina skupina ispitanica koja je pokazala značajne razlike u percepciji intenziteta okusa za slano unutar skupine između faza testiranja je bila skupina 1mcŽ ( $F(3,51)=5,20$ , parcijalna  $\eta^2=0,23$ ;  $P=0,003$ ; Tablica 14). U toj skupini žena varijacije u stupnju percepcije intenziteta za slanu otopinu odražavale su ciklički obrazac kroz faze menstruacijskog ciklusa, sa statistički značajnim trigonometrijskim trendom ( $P=0,033$ ; Tablica 14). Linearni mješoviti model također je otkrio tu tendenciju, uz napomenu da je rezultat statističke značajnosti za interakciju grupe i faze mjerenja u skupini 1mcŽ bio neposredno iznad granice za statističku značajnost za treće mjerenje, tj. za središnju lutealnu fazu u odnosu prema kasnoj lutealnoj fazi ( $P=0,052$ ; Tablica 20).

Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za doživljeni intenzitet otopine slanog okusa (Tablica 20).

**Tablica 14.** Intenzitet slanog okusa (kuhinjska sol) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	<i>Post-hoc</i> P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	83,81 $\pm$ 26,94	56,21 $\pm$ 22,33	59,00 $\pm$ 11,86	59,75 $\pm$ 31,83	63,83 $\pm$ 23,70	71,38 $\pm$ 26,90	F(5,87)=2,45, parcijalna $\eta^2=0,12$ ; 0,040	0,041 <sup>12</sup>
2. mjerenje/ovulacija	83,06 $\pm$ 25,64	54,00 $\pm$ 24,45	64,75 $\pm$ 14,45	71,38 $\pm$ 36,88	77,94 $\pm$ 26,52	75,38 $\pm$ 23,57	F(5,87)=2,43, parc. $\eta^2=0,12$ ; 0,041	0,028 <sup>12</sup>
3. mjerenje/središnja lutealna faza	73,00 $\pm$ 27,53	59,07 $\pm$ 26,57	73,00 $\pm$ 19,82	66,13 $\pm$ 27,46	82,33 $\pm$ 22,72	71,10 $\pm$ 28,01	0,256	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					71,78 $\pm$ 25,18	78,48 $\pm$ 20,84	0,328	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,175	0,792	0,115	0,545	F(3,51)=5,20, parc. $\eta^2=0,23$ ; 0,003	0,477		
<i>Post-hoc</i> P vrijednost	Na	Na	Na	Na	0,019 <sup>13</sup>	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,297	0,620	0,065	0,631	0,546	0,376		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,033	0,899		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

Sličan je rezultat zabilježen i za hedonistički doživljenu vrijednost slane otopine, opet sa značajnim razlikama unutar grupe za ispitanice iz skupine 1mcŽ ( $F(1,86, 31,55)=9,02$ ; parcijalna  $\eta^2=0,35$ ,  $P=0,001$ ; Tablica 15). Ove su žene najveću odbojnost prema slanoj otopini iskazivale u središnjoj folikularnoj fazi ( $-14,66 \pm 24,16$  mm), da bi se stupanj odbojnosti postupno smanjivao prema kraju MC, no bez vidljivog linearnog ili trigonometrijskog trenda (Tablica 15). Isti rezultati potvrđeni su i mješovitim linearnim modelom (Tablica 21).

Osim ove skupine žena, zanimljivo je i da je za muškarce zabilježena značajna razlika između pojedinačnih mjerenja unutra skupine, sa smanjenjem odbojnosti za slanu otopinu prema trećem mjerenju u odnosu na prvu ( $F(1,35, 20,33)=5,57$ , parcijalna  $\eta^2=0,27$ ;  $P=0,020$ ; Tablica 15). Ovaj rezultata je kao značajan također potvrđen u linearnom mješovitom modelu ( $P=0,007$ ; Tablica 21). Također, jedino su muškarci prikazali značajan linearni trend ( $P=0,042$ ; Tablica 15).

Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za hedonistički doživljaj otopine slanog okusa (Tablica 21).



**Tablica 15.** Hedonistička vrijednost za slano (kuhinjska sol) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	<i>Post-hoc</i> P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	-20,06 $\pm$ 21,64	-11,88 $\pm$ 17,94	-22,13 $\pm$ 16,69	-9,63 $\pm$ 24,84	-22,56 $\pm$ 21,51	-14,66 $\pm$ 24,16	0,564	Na
2. mjerenje/ovulacija	-11,63 $\pm$ 22,23	-16,14 $\pm$ 22,99	-12,63 $\pm$ 23,76	-8,38 $\pm$ 21,30	-7,44 $\pm$ 26,75	-11,45 $\pm$ 23,06	0,942	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	-1,00 $\pm$ 25,83	-22,07 $\pm$ 17,66	-18,75 $\pm$ 16,70	0,25 $\pm$ 18,14	-6,33 $\pm$ 26,37	-11,69 $\pm$ 22,40	0,085	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					-3,17 $\pm$ 25,07	-12,45 $\pm$ 24,95	0,222	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	F(1,35,20,33)=5,56, parcijalna $\eta^2=0,27$ ; 0,020	0,350	0,357	0,303	F(1,86, 31,55)=9,02, parc. $\eta^2=0,35$ ; 0,001	0,727		
<i>Post-hoc</i> P vrijednost	0,042 <sup>23</sup>	Na	Na	Na	0,023 <sup>13</sup> , 0,007 <sup>14</sup>	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,042	0,060	0,772	0,259	0,115	0,436		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,435	0,410		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanama, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja

#### 4.3.3. Osjet okusa za kiselo

Analiza podataka između grupa za doživljeni stupanj intenziteta kisele otopine polučila je ponovno značajne rezultate samo za skupinu 1mcŽ ( $F(3,51)=3,00$ ; parcijalni  $\eta^2=0,15$ ,  $P=0,039$ ), sa *post hoc* značajnim razlikama između mjerenja u središnjoj folikularnoj ( $62,11 \pm 26,43$  mm) i središnjoj lutealnoj fazi ( $74,39 \pm 24,57$  mm;  $P=0,048$ ), no bez značajnog linearnog ( $P=0,639$ ) ili trigonometrijskog trenda ( $P=0,425$ ; Tablica 16). Trend linearnog porasta ocjene intenziteta kisele otopine bio je značajan jedino u skupini korisnica oralne kontracepcije (ocŽ;  $P=0,029$ ), što je također potvrđeno linearnim mješovitim modelom (Tablica 20). Slični rezultati, no granično bez statističke značajnosti, nađeni su za skupinu žena sa anovulatornim ciklusom (aoŽ;  $P=0,052$ ; Tablica 16). Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za doživljeni intenzitet otopine kiselog okusa u mješovitom linearnom regresijskom modelu (Tablica 20).

Hedonistički doživljaj kisele otopine pokazuje jasan ciklički trend smanjenja odbojnosti, od blago izražene odbojnosti prema lagano izraženoj sklonosti, samo u 1mcŽ skupini ( $-3,06 \pm 29,97$  mm u središnjoj folikularnoj nasuprot  $5,83 \pm 24,16$  mm u kasnoj lutealnoj fazi MC), što je rezultiralo statistički značajnim linearnim trendom ( $P=0,006$ ; Tablica 17). Međutim, ovaj rezultat nije potvrđen linearnim mješovitim modelom (Tablica 21).

Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za hedonistički doživljaj otopine kiselog okusa (Tablica 21).

**Tablica 16.** Intenzitet kiselog okusa (limunska kiselina) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	65,56 $\pm$ 32,41	50,00 $\pm$ 23,57	56,38 $\pm$ 24,75	63,50 $\pm$ 34,42	62,11 $\pm$ 26,43	66,45 $\pm$ 25,95	0,550	Na
2. mjerenje/ovulacija	75,81 $\pm$ 24,40	54,64 $\pm$ 22,38	66,00 $\pm$ 29,34	66,88 $\pm$ 29,56	77,11 $\pm$ 29,50	71,55 $\pm$ 24,47	0,205	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	69,19 $\pm$ 26,61	54,50 $\pm$ 23,56	77,25 $\pm$ 26,91	71,38 $\pm$ 25,81	74,39 $\pm$ 24,57	61,41 $\pm$ 21,91	0,135	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					69,17 $\pm$ 31,86	71,69 $\pm$ 28,35	0,779	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,293	0,584	0,119	0,734	F(3,51)=3,00 , parcijalna $\eta^2=0,15$ ; 0,039	0,148		
Post-hoc P vrijednost	Na	Na	Na	Na	0,048 <sup>13</sup>	Na		
P vrijednost za linearni trend	0,773	0,305	0,029	0,052	0,639	0,853		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,425	0,987		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja

**Tablica 17.** Hedonistička vrijednost za kiselo (limunska kiselina) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	4,94 $\pm$ 21,33	-9,21 $\pm$ 14,30	-19,88 $\pm$ 19,59	0,63 $\pm$ 19,326	-3,06 $\pm$ 29,97	-5,93 $\pm$ 17,69	0,129	Na
2. mjerenje/ovulacija	4,00 $\pm$ 23,06	-9,64 $\pm$ 21,58	-9,88 $\pm$ 28,63	-3,63 $\pm$ 20,02	-0,17 $\pm$ 25,40	-2,45 $\pm$ 20,45	0,594	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	5,00 $\pm$ 22,21	-1,79 $\pm$ 22,04	-23,00 $\pm$ 18,72	3,87 $\pm$ 13,10	2,00 $\pm$ 28,20	-6,04 $\pm$ 20,40	0,064	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					5,83 $\pm$ 24,16	-0,10 $\pm$ 21,99	0,391	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,954	0,436	0,405	0,331	0,243	0,169		
P vrijednost za linearni trend	0,965	0,364	0,854	0,716	0,006	0,377		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,261	0,908		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post-hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanama, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

#### 4.3.4. Osjet okusa za gorko

U analizi podataka za doživljeni stupanj intenziteta otopine gorkog okusa nije bilo značajnih razlika, kako između skupina, tako niti unutar ispitivanih skupina u bivarijatnoj analizi (Tablica 18). Ipak, glavna istraživana skupina (1mcŽ) imala je značajan linearni trend za doživljeni stupanj intenziteta gorke otopine, sa porastom intenziteta od  $67,50 \pm 35,94$  mm u središnjoj folikularnoj fazi na  $75,22 \pm 28,23$  mm u kasnoj lutealnoj fazi ( $P=0,016$ ; Tablica 18). Međutim, ovaj rezultat nije potvrđen u regresijskom mješovitom modelu (Tablica 20). Jedini statistički značaj rezultat u regresijskoj analizi za intenzitet otopine gorkog okusa je bio zabilježen u skupini korisnica hormonske kontracepcije, za interakciju skupine i prve faze mjerenja, u odnosu na zadnju vremensku točku (Tablica 20). Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za doživljeni intenzitet otopine gorkog okusa (Tablica 20).

Jedini značajan rezultat u analizi hedonističke vrijednosti gorke otopine dobiven je u 2mcŽ grupi ( $F(1,94, 54,37)=3,99$ , parcijalna  $\eta^2=0,13$ ,  $P=0,025$ ), ali bez značajnog *post-hoc* rezultata (Tablica 19). U mješanom linearnom modelu identificirana je značajna interakcija grupe i prve faze mjerenja (prvo vrijeme mjerenja) u ispitanica u postmenopauzalnih žena u odnosu na posljednje mjerenje ( $15,73$ ; 95% CI  $4,99 - 26,47$ ;  $P=0,004$ ; Tablica 21). Sličan rezultat u regresijskoj analizi zabilježen je i za korisnice OHK u drugom mjerenju ( $13,87$ ; 95% CI  $10,00 - 26,73$ ;  $P=0,035$ ), kao i u žena s anovulatornim ciklusima u prvom mjerenju ( $15,48$ ; 95%  $2,62 - 28,35$ ;  $P=0,019$ ) i u drugom mjerenju ( $17,99$ ; 95% CI  $5,12 - 30,86$ ;  $P=0,006$ ), u odnosu na treće mjerenje (Tablica 21).

Dob, pušenje i omjer opsega struka i visine nisu bili statistički značajni prediktori za hedonistički doživljaj otopine gorkog okusa (Tablica 21).

**Tablica 18.** Intenzitet gorkog okusa (kinin hidroklorid) u šest ispitivanih skupina kroz faze mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	Post-hoc P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	74,25 $\pm$ 29,93	59,71 $\pm$ 35,76	45,00 $\pm$ 22,56	56,88 $\pm$ 27,73	67,50 $\pm$ 35,94	73,45 $\pm$ 33,68	0,232	Na
2. mjerenje/ovulacija	84,06 $\pm$ 25,88	60,64 $\pm$ 35,22	58,38 $\pm$ 21,69	61,13 $\pm$ 33,05	70,94 $\pm$ 37,17	74,93 $\pm$ 33,96	0,288	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	80,69 $\pm$ 25,60	58,29 $\pm$ 36,51	65,88 $\pm$ 27,49	72,63 $\pm$ 33,98	72,06 $\pm$ 34,75	65,83 $\pm$ 36,05	0,558	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					75,22 $\pm$ 28,23	72,38 $\pm$ 31,66	0,757	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,254	0,968	0,247	0,270	0,669	0,414		
P vrijednost za linearni trend	0,553	0,589	0,103	0,165	0,016	0,604		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,375	0,886		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post-hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. Post-hoc P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

**Tablica 19.** Hedonistička vrijednost za gorko (kinin hidroklorid) u šest ispitivanih skupina tijekom seansi mjerenja; podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD (mm)

	M N=16	pmŽ N=14	okŽ N=8	aoŽ N=8	1mcŽ N=18	2mcŽ N=29	Ukupna P vrijednost (usporedba među skupinama)	<i>Post-hoc</i> P vrijednost (usporedba među skupinama)
1. mjerenje/središnja folikularna faza	-33,75 $\pm$ 11,13	-21,54 $\pm$ 19,29	-31,38 $\pm$ 10,85	-27,88 $\pm$ 18,79	-28,00 $\pm$ 18,48	-33,79 $\pm$ 12,17	0,185	Na
2. mjerenje/ovulacija	-28,81 $\pm$ 16,71	-28,36 $\pm$ 18,38	-30,00 $\pm$ 16,18	-25,50 $\pm$ 14,51	-26,28 $\pm$ 24,53	-33,79 $\pm$ 12,99	0,724	Na
3. mjerenje/središnja lutealna faza	-28,44 $\pm$ 16,90	-24,43 $\pm$ 18,58	-34,50 $\pm$ 11,75	-34,13 $\pm$ 12,29	-26,56 $\pm$ 23,07	-24,28 $\pm$ 20,07	0,648	Na
4. mjerenje/kasna lutealna faza					-25,89 $\pm$ 21,88	-30,17 $\pm$ 14,92	0,429	Na
Ukupna P vrijednost (usporedba unutar skupine)	0,107	0,571	0,543	0,255	0,893	F(1,94, 54,37)=3,9, parcijalna $\eta^2=0,13$ ; 0,025		
<i>Post-hoc</i> P vrijednosti	Na	Na	Na	Na	Na	-		
P vrijednost za linearni trend	0,293	0,722	0,526	0,505	0,151	0,414		
P vrijednost za trigonometrijski trend	-	-	-	-	0,627	0,752		

Ukupna P vrijednost za usporedbu među skupinama dobivena je jednosmjernim ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu među skupinama dobivene su TUKEY HSD *post-hoc* testom.

Ukupna P vrijednost za usporedbu unutar skupina dobivena je ANOVA testom. *Post-hoc* P vrijednosti za usporedbu unutar skupina (parni test) bazirane su na marginalnim medijanima, prilagođeno na multiple usporedbe i dobivene Bonferroni-jevim testom za vrijeme uzorkovanja.

**Tablica 20.** Analiza intenziteta okusa po skupinama i prema fazama mjerenja, odnosno fazama MC-a, korištenjem mješovitog linearnog modela, uz kontrolu na dob, status pušenja i omjer struka i visine (varijable uključene kao potencijalni čimbenici zabune)

	Intenzitet slatkog okusa (95% CI); P	Intenzitet slanog okusa (95% CI); P	Intenzitet kiselog okusa (95% CI); P	Intenzitet gorkog okusa (95% CI); P
Skupina (žene praćene kroz 2 MC su referentna skupina)				
Muškarci (M)	6,90 (-4,33 – 24,13); 0,171	-0,85 (-16,60 – 14,90); 0,915	5,01 (-11,78 – 21,79); 0,557	12,63 (-7,05 – 32,31); 0,207
Postmenopauzalne žene (pmŽ)	-17,21 (-42,43 – 8,00); 0,179	-14,03 (-41,70 – 13,65); 0,317	-2,10 (-32,47 – 28,27); 0,891	1,57 (-34,11 – 37,25); 0,931
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ)	-1,47 (-19,66 – 16,72); 0,873	0,29 (-19,85 – 20,42); 0,978	12,84 (-8,62 – 34,30); 0,239	-4,83 (-29,99 – 20,33); 0,705
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ)	-5,48 (-23,55 – 15,59); 0,550	-7,16 (-27,17 – 12,84); 0,481	8,54 (-12,77 – 29,84); 0,430	6,66 (-18,32 – 31,63); 0,599
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ)	1,34 (-12,69 – 15,38); 0, 850	-5,29 (-20,82 – 10,25); 0,503	0,95 (-15,62 – 17,51); 0,910	9,61 (-9,81 – 29,03); 0,330
Vrijeme (posljednje mjerenje je referentno)				
1. mjerenje/središnja folikularna faza	0,53 (-8,05 – 9,11); 0,902	-7,32 (-17,06 – 2,42); 0,140	-5,43 (-14,90 – 4,05); 0,260	1,18 (-9,84 – 12,20); 0,833
2. mjerenje/ovulacija	-3,43 (-12,01 – 5,15); 0,432	-2,54 (-12,27 – 7,20); 0,608	0,46 (-9,01 – 9,94); 0,923	2,61 (-8,42 – 13,63); 0,642
3. mjerenje/središnja lutealna faza	-7,75 (-16,33 – 0,83); 0,076	-6,89 (-16,63 – 2,84); 0,164	-9,89 (-19,37 – -0,42); 0,041	-4,18 (-15,20 – 6,84); 0,456
Vrijeme * skupina (posljednje mjerenje je referentna točka)				
Muškarci (M) * prvo mjerenje	-4,91 (-19,14 – 9,32); 0,497	11,24 (-4,91 – 27,39); 0,171	-8,09 (-23,80 – 7,62); 0,311	-11,79 (-30,07 – 6,49); 0,205
Muškarci (M) * drugo mjerenje	-2,07 (-16,30 – 12,15); 0,774	5,71 (-10,44 – 21,85); 0,487	-3,73 (-19,44 – 11,98); 0,640	-3,41 (-21,69 – 14,87); 0,713
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * prvo mjerenje	-11,67 (-26,91 – 3,57); 0,133	-1,42 (-18,71 – 15,88); 0,872	-9,39 (-26,21 – 7,44); 0,273	-4,66 (-24,24 – 14,91); 0,639
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * drugo mjerenje	-2,09 (-17,33 – 13,15); 0,787	-12,43 (-29,73 – 4,86); 0,158	-10,28 (-27,11 – 6,55); 0,230	-5,09 (-24,67 – 14,48); 0,609



<b>Tablica 20. Nastavak</b>	Intenzitet slatkog okusa (95% CI); P	Intenzitet slanog okusa (95% CI); P	Intenzitet kiselog okusa (95% CI); P	Intenzitet gorkog okusa (95% CI); P
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * prvo mjerenje	-27,78 (-45,99 – -9,58); 0,003	-13,57 (-34,23 – 7,08); 0,197	-25,34 (-45,44 – -5,24); 0,014	-26,23 (-49,62 – -2,85); 0,028
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * drugo mjerenje	-15,82 (-34,03 – 2,38); 0,088	-12,61 (-33,26 – 8,05); 0,230	-21,61 (-41,71 – -1,51); 0,035	-14,29 (-37,67 – 9,10); 0,230
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * prvo mjerenje	-7,29 (-25,49 – 10,92); 0,431	-5,95 (-26,60 – 14,71); 0,571	-12,34 (-32,45 – 7,76); 0,228	-21,11 (-44,49 – 2,28); 0,077
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * drugo mjerenje	11,93 (-6,28 – 30,13); 0,198	0,89 (-19,76 – 21,55); 0,932	-14,86 (-34,9 – 5,24); 0,147	-18,29 (-41,67 – 5,10); 0,125
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * prvo mjerenje	-3,12 (-17,09 – 10,84); 0,660	-1,09 (-16,93 – 14,75); 0,892	-3,81 (-19,22 – 11,61); 0,627	-9,36 (-27,29 – 8,58); 0,305
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * drugo mjerenje	4,55 (-9,42 – 18,51); 0,522	9,07 (-6,78 – 24,91); 0,261	4,18 (-11,23 – 19,60); 0,593	-7,20 (-25,13 – 10,74); 0,430
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * treće mjerenje	17,69 (3,73 – 31,65); 0,013	15,72 (-0,13 – 31,56); 0,052	14,19 (-1,23 – 29,60); 0,071	1,88 (-16,05 – 19,82); 0,836
Dob	0,01 (-0,63 – 0,65); 0,982	-0,23 (-0,93 – 0,47); 0,518	-0,28 (-1,06 – 0,50); 0,472	-0,10 (-1,02 – 0,81); 0,823
Pušenje (DA je referentno)	8,91 (0,10 – 17,73); 0,047	4,31 (-5,31 – 13,92); 0,376	8,78 (-1,96 – 19,52); 0,108	11,73 (-0,90 – 24,36); 0,068
WHtR (povišen je referentan)	-14,40 (-25,82 – -2,99); 0,014	-7,70 (-20,17 – 4,77); 0,223	-3,84 (-17,74 – 10,06); 0,584	6,72 (-9,63 – 23,07); 0,416

WHtR – omjer opsega struka i visine

**Tablica 21.** Analiza hedonističkog doživljaja okusa po skupinama i prema fazama mjerenja, odnosno fazama MC-a, korištenjem mješovitog linearnog modela, uz kontrolu na dob, status pušenja i omjer struka i visine (varijable uključene kao potencijalni čimbenici zabune)

	Hedonistički doživljaj slatke otopine (95% CI); P	Hedonistički doživljaj slane otopine (95% CI); P	Hedonistički doživljaj kisele otopine (95% CI); P	Hedonistički doživljaj gorke otopine (95% CI); P
Skupina (žene praćene kroz 2 MC su referentna skupina)				
Muškarci (M)	14,05 (2,90 – 25,19); 0,014	9,33 (-4,89 – 23,55); 0,197	11,12 (-2,60 – 24,84); 0,111	-6,54 (-16,94 – 3,86); 0,216
Postmenopauzalne žene (pmŽ)	-5,10 (-24,33 – 14,12); 0,600	1,74 (-24,72 – 28,20); 0,896	4,84 (-20,64 – 30,32); 0,707	-8,26 (-27,01 – 10,48); 0,385
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ)	3,97 (-10,27 – 18,22); 0,583	-10,17 (-28,35 – 8,02); 0,271	-15,67 (-33,21 – 1,87); 0,079	-10,27 (-23,68 – 3,13); 0,132
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ)	7,59 (-6,57 – 21,75); 0,292	11,37 (-6,66 – 29,41); 0,215	9,82 (-7,58 – 27,22); 0,266	-11,07 (-24,74 – 2,59); 0,112
Žene praćene kroz 1 MC (1mcŽ)	3,21 (-7,78 – 14,20); 0,565	11,05 (-2,99 – 25,09); 0,122	7,65 (-5,89 – 21,19); 0,266	1,16 (-8,95 – 11,27); 0,821
Vrijeme (posljednje mjerenje je referentno)				
1. mjerenje/središnja folikularna faza	0,54 (-6,68 – 7,75); 0,884	-1,29 (-8,46 – 5,88); 0,724	-5,21 (-12,18 – 1,75); 0,141	-3,05 (-9,02 – 2,91); 0,315
2. mjerenje/ovulacija	-0,07 (-7,29 – 7,15); 0,984	1,57 (-5,60 – 8,74); 0,666	-2,11 (-9,07 – 4,86); 0,551	-3,19 (-9,15 – 2,78); 0,294
3. mjerenje/središnja lutealna faza	-0,50 (-7,72 – 6,72); 0,891	1,43 (-5,74 – 8,60); 0,695	-6,14 (-13,11 – 0,82); 0,083	6,18 (0,21 -12,15); 0,042
Vrijeme * skupina (posljednje mjerenje je referentno)				
Muškarci (M) * prvo mjerenje	-4,97 (-16,94 – 6,99); 0,414	-16,35 (-28,24 – -4,46); 0,007	-0,99 (-12,54 – 10,56); 0,866	4,12 (-5,64 – 13,88); 0,407
Muškarci (M) * drugo mjerenje	-0,55 (-12,52 – 11,41); 0,927	-10,77 (-22,66 – 1,12); 0,076	-5,04 (-16,58 – 6,51); 0,391	9,30 (-0,46 – 19,06); 0,062
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * prvo mjerenje	-3,04 (-15,84 – 9,78); 0,641	16,10 (3,37 – 28,83); 0,013	-6,39 (-18,76 – 5,98); 0,310	15,73 (4,99 – 26,47); 0,004

<b>Tablica 21. Nastavak</b>	Intenzitet slatkog okusa (95% CI); P	Intenzitet slanog okusa (95% CI); P	Intenzitet kiselog okusa (95% CI); P	Intenzitet gorkog okusa (95% CI); P
Postmenopauzalne žene (pmŽ) * drugo mjerenje	2,65 (-10,17 – 15,46); 0,684	6,93 (-5,80 – 19,67); 0,284	-12,57 (-24,94 – -0,21); 0,046	6,83 (-3,91 – 17,57); 0,211
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * prvo mjerenje	-2,54 (-17,84 – 12,77); 0,744	-0,67 (-15,87 – 15,55); 0,932	2,20 (-12,57 – 16,97); 0,770	12,04 (-0,60 – 24,68); 0,062
Korisnice hormonske kontracepcije (okŽ) * drugo mjerenje	1,07 (-14,24 – 16,38); 0,890	5,98 (-9,23 – 21,19); 0,439	9,09 (-5,68 – 23,86); 0,226	13,87 (10,00 – 26,73); 0,035
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * prvo mjerenje	-10,16 (-25,47 – 5,15); 0,192	-7,16 (-22,37 – 8,05); 0,354	-4,18 (-18,95 – 10,59); 0,578	15,48 (2,62 – 28,35); 0,019
Žene u anovulatornom ciklusu (aoŽ) * drugo mjerenje	-4,55 (-19,86 – 10,75); 0,558	-8,77 (-23,98 – 6,44); 0,257	-11,54 (-26,31 – 3,23); 0,125	17,99 (5,12 – 30,86); 0,006
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * prvo mjerenje	-9,95 (-21,69 – 1,79); 0,096	-16,71 (-28,38 – -5,05); 0,005	-1,61 (-12,94 – 9,72); 0,780	3,63 (-5,74 – 13,01); 0,446
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * drugo mjerenje	-5,11 (-16,85 – 6,64); 0,392	-3,87 (-15,53 – 7,80); 0,514	-1,78 (-13,10 – 9,55); 0,758	4,26 (-5,28 – 13,81); 0,380
Žene praćene kroz 1 MC (1 mcŽ) * treće mjerenje	-0,26 (-12,01 – 11,48); 0,965	-2,90 (-14,56 – 8,77); 0,625	4,67 (-6,66 – 16,00); 0,417	-6,37 (-15,75 – 3,00); 0,182
Dob	-0,18 (-0,66 – 0,30); 0,448	-0,43 (-1,12 – 0,26); 0,219	-0,16 (-0,83 – 0,50); 0,625	0,09 (-0,39 – 0,56); 0,721
Pušenje (DA je referentno)	-0,05 (-6,66 – 6,55); 0,987	6,67 (-2,83 – 16,17); 0,166	0,01 (-9,14 – 9,15); 0,999	-0,86 (-7,48 – 5,76); 0,797
WHtR (povišen je referentan)	-4,37 (-12,94 – 4,20); 0,313	1,43 (-10,85 – 13,71); 0,817	-6,32 (-18,14 – 5,50); 0,291	-5,00 (-13,37 – 3,37); 0,239

WHtR – omjer opsega struka i visine

#### 4.4. Ispitivanje učinka krivulje učenja

Provedena je statistička analiza s hipotezom da neće biti razlika među skupinama u sposobnosti učenja iz ponavljanih testova (engl. *learning curve*). To jest, pretpostavka je da neće biti razlike u poboljšanju u rezultatima testiranja osjeta njuha i okusa među ispitivanim skupinama. Naime, ispitanici su tri, odnosno četiri puta u zadanim fazama, tj. vremenima mjerenja bili podvrgnuti ponavljanjima iste vrste testova, što je moglo dovesti do poboljšanja njihovih odgovora temeljem upamćivanja odgovora. Iako smo to pitanje djelomično otklonili randomizacijom prezentacije i mirisnih štapića i u testu razlikovanja i u testu prepoznavanja mirisa, kao i u testiranju okusa, ipak postoji mogućnost da su ispitanici zapamtili svoje rezultate iz prošlih testiranja. Uz to, na potencijalnu prisutnost efekta učenja upućivali su i statistički značajni rezultati dobiveni u glavnoj ispitivanoj skupini žena koje su praćene kroz faze jednog cjelovitog menstrualnog ciklusa (1mcŽ). Međutim, kako bi se potvrdila pretpostavka kako između skupina ne bi trebalo biti razlike u poboljšanju u rezultatima testiranja osjeta njuha i okusa, provedena je statistička analiza svih skupina i kroz sve faze ispitivanja (usporedbe za ukupno provedenih dvanaest testova; četiri testa za osjet njuha i osam testova za osjet okusa). Uspoređivana je skupina 1mcŽ sa svim ostalim grupama kombinirano (kontrole). Pronađeno je devet statistički značajnih rezultata testiranja unutar 1mcŽ skupine (9 od ukupno provedenih 12 testova) i deset statistički značajnih rezultata u svim ostalim kontrolnim skupinama zajedno (10 značajnih rezultata od ukupno 60 testova; 5 skupina, svaka je imala po 12 odvojenih testova). Fisher-ov test ishodio je P vrijednost od 0,0001494, upućujući na osjetno veću učestalost značajnih rezultata testiranja osjetnih sposobnosti kroz četiri faze ispitivanja u skupini 1mcŽ, u odnosu prema drugim ispitivanim skupinama.



## **5. RASPRAVA**



Fokus ove disertacije stavljen je na ispitivanje utjecaja MC na percepciju osjeta njuha i okusa. Glavni cilj je bio prikazati učinak jedinstvenog, cjelovitog MC kao opservacijske jedinice u odnosu na učinke pojedinih faza MC. Ispitanice praćene u jednom cjelovitom menstrualnom ciklusu (1mcŽ) promatrane su u jedinstvenom fiziološkom endokrinokrinološkom “okruženju“, počevši od središnje folikularne, kroz ovulatornu i središnju lutealnu, do kasne lutealne faze. Ispitanice iz glavne kontrolne skupine ušle su u ispitivanje u nekoj od faza početnog, a ispitivanje dovršile u nekoj od faza idućega MC.

Glavni rezultat ove disertacije je identifikacija poboljšanja u testovima razlikovanja i prepoznavanja mirisa, kao i u ukupnom testu sposobnosti osjeta njuha (TDI zbroj), uz pojedine jasne promjene u percepciji okusa samo u žena praćenih kroz jedan jedinstveni menstrualni ciklus. Isti rezultati nisu postignuti u skupini ispitanica koje su praćene kroz faze dva uzastopna menstrualna ciklusa. Naime, ispitanice iz 2 mcŽ skupine pokazale su potpuno nekonzistentne rezultate i nisu replicirale rezultate dobivene u skupini 1mcŽ. Ova spoznaja o potencijalnoj jedinstvenosti hormonskog miljea svakog zasebnog MC mogla bi biti jedan od velikih iskoraka i doprinosa ovog istraživanja. Spoznaja kako se rezultati dobiveni iz više MC ne bi trebali jednostavno zbrajati i uspoređivati, čak ni kod istih ispitanica, od velike je metodološke važnosti za buduća istraživanja koja će istraživati varijabilni hormonski milje MC. Ova je spoznaja vrlo važna i u svim budućim istraživanjima poveznica između MC i osjetnih sposobnosti, prehrane, kao i sklonosti prema određenim namirnicama.

Ova tema o povezanosti MC i promjena u doživljavanju osjeta nije nova u literaturi. Međutim, još uvijek postoje neka neodgovorena pitanja, kao i određene nesuglasice u rezultatima različitih studija. U nastavku rasprave obr(576)azložiti će se mogući razlozi za to.

### 5.1. Osjet njuha i menstrualni ciklus

Poznato je da MC i egzogena primjena ovarijalnih steroida utječu na intrinzičku provodljivost moždanih mreža uključenih u prerađivanje osjetnih informacija (7). MC također ima zamjetnog utjecaja na strukturu ljudskog mozga, na način da estradiol preovulatorno bilateralno povećava volumen sive moždane tvari hipokampusu, dok je progesteron odgovoran za povećanje sive moždane tvari desnih bazalnih ganglija nakon ovulacije, što upućuje na



moćne promjene u spoznaji i emocijama povezane s fazama MC (579). Budući da je MC precizno reguliran mrežom endokrinog sustava, dugo se vjerovalo kako su promjene u kvaliteti osjeta njuha modularane promjenama u hormonskom balansu (138). Većina prethodnih istraživanja izvijestila je o značajnim razlikama sposobnosti osjeta njuha tijekom MC, iako su rezultati prilično heterogeni. Općenito, zamjećena je korelacija poboljšanja sposobnosti osjeta njuha porastom koncentracije estrogena i progesterona u serumu (234), što je u skladu i sa rezultatima našeg istraživanja.

Le Magnen je bio prvi koji je sistematski ispitivao utjecaj MC na osjetljivost osjeta njuha u ljudi (192). To je ujedno i najopsežnija studija koja je ispitivala utjecaj MC na prag mirisa. Provedena je svakodnevnim testiranjem na miris furfurala kroz 17 uzastopnih MC u ovulirajućih žena i u 6 ciklusa korisnica OHK, uz određivanje koncentracija serumskih ovarijalnih steroida i gonadotropina. Pronađena su skokovita poboljšanja osjeta njuha sredinom ciklusa, sredinom lutealne faze te u drugoj polovici menstruacije u obje skupine ispitanica (192). Obzirom da su istovjetni rezultati pronađeni i kod korisnica OHK koje su kontinuirano na monofaznoj piluli, nije se moglo fluktuacije u osjetljivosti osjeta njuha dovoditi u direktnu vezu sa koncentracijama cirkulirajućih spolnih hormona, ili pak sa koncentracijama gonadotropina, uprkos mogućim korelacijama u pojavi ovih fenomena (192). Većina je prethodnih istraživanja sposobnosti osjeta njuha ispitivala samo prag osjeta njuha te, kako je već rečeno, izvijestila o poboljšanju sposobnosti osjeta njuha (to jest o nižem pragu) za barem neke od ispitivanih supstanci u vrijeme oko ovulacije ili u središnjoj lutealnoj fazi. Nasuprot tome, neke studije (sa manjim uzorcima) nisu prikazale utjecaj faze MC na prag osjeta njuha (580),(581) ili su čak prikazale nekoliko poboljšanja osjetljivosti osjeta njuha tijekom ciklusa (195).

Rezultati većine dosadašnjih studija upućuju na povećanu osjetljivost na barem neke supstance u vrijeme ovulacije ili sredinom lutealne faze (3),(6),(138),(179),(192), (582),(233),(583),(584), dok su neki drugi autori opisali višu osjetljivost za vrijeme folikularne faze (585) ili u vrijeme menstruacije (586). Jednako tako, sniženu osjetljivost u vrijeme menstruacije pronašle su brojne studije (192),(233),(587),(191),(588). Dodatno, postoje i studije koje nisu našle nikakve razlike ovisno o ciklusu, na primjer studije Amoore-a (589), Herberholda i sur. (590), Filsingera i Montea (591), Hummela i sur. (580),(592) te Kanamure i Takashime (593). Posebno zanimljiva je studija Navarette-Palacios i sur. (583), koja je objavila značajne

razlike u pragu osjeta njuha tijekom MC, s najnižim vrijednostima periovulatorno i najvišima tijekom menstruacijskog krvarenja, što je u skladu s glavninom prethodno nabrojanih studija. U ovoj je studiji iznijeto kako su opisane promjene osjetljivosti/praga osjeta njuha praćene i citološkim promjenama nosne sluznice, a slične se citološke promjene nalaze paralelno i u vaginalnom epitelu, što upućuje na utjecaj spolnih hormona na njušne strukture, sukladan njihovim učincima na sluznicu rodnice (583). Poznato je da u njušnom epitelu postoje estrogenski receptori te da nosna sluznica doživljava fiziološke cikličke promjene tijekom faza MC. Pretpostavlja se da edem sluznice može utjecati na kontakt između mirisnih supstanci i receptora u nazalnoj mukozii, modificirajući dostupnost mirisnih supstanci za olfaktorni epitel (139),(233).

U ovoj disertaciji uočena je značajna interakcija grupe i vremena mjerenja u linearnom mješovitom modelu za prag osjeta njuha u žena praćenih tijekom jednog cjelovitog ciklusa, sa poboljšanjem sposobnosti osjeta njuha u kasnoj lutealnoj fazi u odnosu na središnju folikularnu fazu MC. Istovjetno poboljšanje njušnih sposobnosti otkriveno je, iako ne i detaljnije raspravljeno, u istraživanju Derntl i sur. (6). U tom su istraživanju jedino žene koje su započele mjerenje u folikularnoj fazi imale porast osjetljivosti njuha na n-butanol u drugom mjerenju, što odgovara lutealnoj fazi menstruacijskog ciklusa u toj studiji (6). Iduća podgrupa žena uključena u tu istu studiju praćena je tijekom dva uzastopna ciklusa (žene su započele testiranje u lutealnoj, a druga seansa mjerenja bila im je u folikularnoj fazi idućega MC) te nije pokazala ove iste rezultate, tj. promjene u osjetljivosti njuha (6). Rezultati ove disertacije su replicirali rezultate dobivene u istraživanju Derntl i suradnika (6). Pronađeno je čak i linearno povećanje praga osjeta (smanjenje osjetljivosti) kroz faze MC u skupini žena testiranih kroz četiri faze dvaju uzastopnih MC. Isti je obrazac povećanja praga osjeta njuha otkriven i u anovulatornih žena.

Povremeni anovulatorni ciklusi prirodna su pojava u zdravih, ovulirajućih žena. Predstavljaju kompleksne, heterogene fenomene koji proizlaze iz različitih hipotalamičkih disfunkcija, hiperprolaktinemije, povećanog lučenja LH i androgena, manjka progesterona, ili konstantno visokih koncentracija estrogena (20). Štoviše, hormonski profil u anovulatornom ciklusu može se znatno razlikovati od onog u ovulatornom. Npr., niske koncentracije spolnih hormona pronađene tijekom anovulatornog ciklusa mogu imati utjecaja i na idući, ovulatorni ciklus, jer je dokazano kako žene nakon anovulatornog pokazuju tendenciju nižim

koncentracijama estrogena, i progesterona, kao i slabijem LH-skoku tijekom idućega ovulatornoga ciklusa (28). U ovoj disertaciji su žene s anovulatornim ciklusom pokazale sniženje praga osjeta njuha kroz faze testiranja, kao i porast hedonističke ocjene za slatko te granične vrijednosti za povećanje stupnja percepcije intenziteta kisele otopine (bez statističke značajnosti). Koliko znamo, ovo je prvo istraživanje do sada koje se bavi ispitivanjem sposobnosti osjeta njuha i okusa u anovulatornim ciklusima žena, koje inače imaju uredne, ovulacijske cikluse. Baš zbog tih razloga ne postoji mogućnost usporedbe dobivenih rezultata sa prethodnima, kao i interpretacija važnosti i vrijednosti ovih nalaza. Potrebna su daljnja istraživanja za rasvjetljenje uloge anovulatornog ciklusa na osjetne funkcije i prehranu ljudi.

Pretpostavlja se da porast u koncentraciji hormona utječe na osjetnu percepciju, uključujući i emocionalno procesuiranje vidnih podražaja i osjeta njuha, koordinacije, kao i kognitivnih funkcija (7). U istraživanju Derntl i sur. zamijećene su velike razlike u pragu mirisa i TDI zbroju kroz MC, što ukazuje na bolju identifikaciju mirisa u lutealnoj fazi MC-a. Ipak, razlikovanje mirisa u toj studiji nije se mijenjalo pod utjecajem MC, što govori u prilog pretpostavci da je utjecaj MC na funkciju osjeta njuha suptilan. U lutealnoj fazi može postojati viši prag za neke mirise, akt njušenja provodi se sporije te se mirisi ocjenjuju intenzivnijima. Razlikovanje mirisa koje je razrađeniji i složeniji proces ostaje u ovom slučaju neizmjenjeno (580). Rezultati ove disertacije ipak upućuju na postojanje jedinstvenog učinka kompletnog MC na sposobnosti osjeta njuha iznad njušnog praga. Ovaj zaključak počiva na činjenici da je zapaženo poboljšanje za prepoznavanje i razlikovanje mirisa samo u skupini redovito ovulirajućih žena praćenih kroz jedan cjeloviti MC, od središnje folikularne faze do kasne lutealne faze, a da je taj isti fenomen izostao u žena koje su testirane kroz dva uzastopna MC. Isti rezultat dobiven je i za ukupnu sposobnost osjeta njuha prikazanu TDI zbrojem. Ovi rezultati još jednom potvrđuju nalaze studije Derntl i sur. (6), jer su poboljšanje prepoznavanja mirisa i porast TDI zbroja i u ovom istraživanju pronađeni u lutealnoj fazi u usporedbi sa folikularnom fazom, i to samo u žena praćenih od folikularne do lutealne faze MC, ali ne i obratno (6). Istraživanje Mc Neil-a i sur., koje je uključilo 17 žena, pronašlo je povećanje TDI zbroja u središnjoj lutealnoj fazi u usporedbi sa kasnom folikularnom ili ovulatornom fazom (277), kao i za prag, razlikovanje i prepoznavanje mirisa. Ipak, u ovom istraživanju nije eksplicitno opisan redosljed triju testiranja, niti su dati podaci jesu li ispitanice praćene kroz jedan kompletni MC, kroz dva ili čak više njih (277).

MC i korištenje OHK modulira volumen parahipokampalnog girusa, čime se potvrđuje pretpostavka Carusa i sur, kako unos hormona modulira neuralnu plastičnost (139). Nekoliko je istraživanja zamijetilo povezanost kortizola sa sposobnostima percepcije osjeta njuha (594), potvrđujući hipotezu Doty-ja (595), kako hormoni hipofizno-nadbubrežne osovine moduliraju njih. Moguće je da estrogene moduliraju neuralnu plastičnost i vrijeme provođenja impulsa u njušnom sustavu (6). Landis i sur. (170) su pretpostavili kako bi OHK mogla izbalansirati normalne fluktuacije sposobnosti osjeta njuha tijekom MC, omogućujući korisnicama bolje rezultate.

Iako fluktuacije njušne osjetljivosti uočene kod zdravih ovulirajućih žena mogu reflektirati kolebanja u koncentracijama ovarijalnih steroida, otkriće sličnih fluktuacija kod korisnica OHK otvara mogućnost da ovarijalni hormoni nisu primarni uzrok cikličkim promjenama u njušnoj osjetljivosti. Postoje različita moguća objašnjenja ovih fenomena. Prva je mogućnost da fluktuacije koje se uočavaju u korisnica OHK jednostavno reflektiraju utjecaj egzogenih sintetičkih steroida na sam njušni sustav, ili pak na neke srodne procese koji bi mogli utjecati na funkciju osjeta njuha, kao što je to npr. tjelesna temperatura (3). Upadljiva je pozitivna korelacija između povišene tjelesne temperature i osjetljivosti osjeta njuha, kao što je zapažena i negativna veza između frekvencije pulsa i osjetljivosti osjeta njuha (3). Druga je mogućnost da cikličke promjene u korisnica OHK odražavaju kolebanja drugih hormona, a ne primarnih ovarijalnih steroida. Prvenstveno, u obzir za ovakvu hipotezu dolaze adrenalni hormoni (3). Treća je mogućnost da cikličke promjene u korisnica OHK leže u samom CNS-u, i da su kontrolirane centrima ili mrežama nalik onima koje su uključene u kontrolu širokog raspona drugih bihevioralnih ritmova (596). Ove fluktuacije mogu odražavati specifične ili nespecifične utjecaje neurotransmitera ili drugih neuroaktivnih supstanci koje osciliraju sa periodom od 25 do 30 dana i prikazuju se jednom kada je ovarijalna funkcija utišana. Nastavno na rad Bourne-a i Zuckermann-a, (597),(598), moguće je da estrogene imaju permisivnu ulogu u ekspresiji nekih hipotalamičkih ritmova koji, *vice versa* utječu na funkciju osjeta njuha.

U ovoj disertaciji korisnice oralne kontracepcije kao i ispitanice iz skupine 1mcŽ pokazale su statistički značajno poboljšanje u prepoznavanju mirisa kroz tri seanse ispitivanja, što je potvrđeno linearnim mješovitim modelom. Također, OHK korisnice, kao i žene praćene

kroz jedan cjeloviti MC pokazale su obrazac kontinuiranog poboljšanja ukupne sposobnosti osjeta njuha prikazan TDI zbrojem, ali je taj rezultat bio statistički značajan samo u ovulirajućih žena praćenih u cjelovitom ciklusu. Rino-manometrijski testovi pokazali su znatne razlike u korisnica OHK, sa linearnim trendom sličnim onome pronađenim u žena u lutealnoj fazi MC (139). Moguće je da je ovo učinak monofazne pilule, čija je hormonska aktivnost većim dijelom progestagena, nalik prirodnim zbivanjima tijekom lutealne faze (139). Rino-manometrija je u tom istraživanju prikazala više, ali ne i statistički značajno različite vrijednosti tijekom periovulatorne, u odnosu na folikularnu fazu MC. Olfaktometrija je, pak, pokazala višu osjetljivost za vrijeme folikularne i periovulatorne faze, nego li tijekom lutealne faze MC (139). Kada su se izravno uspoređivale korisnice OHK i žene koje istu ne koriste, zamijećeni su bolji rezultati u korisnica OHK (170). Čini se da je ta nadmoć korisnica OHK ovisna o vrsti mirisa; dok su korisnice bolje prepoznavale mirise iz okoline (ruža), njihove su performanse bile slabije u prepoznavanju socijalnih mirisa (androstenon) (599). Razlike u rezultatima tih istraživanja mogu biti odraz metodoloških ograničenja (mali uzorak, neprecizno mapiranje ciklusa, ili manjak kvalitetnih kontrolnih skupina – žena koje ne doživljavaju cikličke promjene) (6). Pause i sur. prikazali su utjecaj faza MC na komponente olfaktornih evociranih potencijala, što se reflektiralo višom osjetljivošću tijekom ovulacije, kao i mogućim promjenama u pažnji i uzbuđenju (581).

Iako se ova disertacija nije bavila ispitivanjem hedonističke vrijednosti mirisa tijekom faza MC, u literaturi su objavljeni zanimljivi rezultati o povezanosti faze ciklusa sa ocjenom ugodnosti nekih mirisa. Tri studije koje su ispitivale utjecaj faza MC na hedonističku vrijednost mirisa (6),(580),(600) dokazale su da je miris androstenona, supstance sa feromonskim karakteristikama, ocjenjivan ugodnijim tijekom ovulacije. Hedonistička ocjena mirisa androstendiona varirala je tijekom MC (138),(580). Dva se hlapljiva C-19 steroida u ljudi smatraju potencijalnim feromonima. To su  $\Delta^4,16$  androstadien-3-on (ER-670) i 2,3,5(10) 16 – estratetraen-3-ol (ER-830) (600),(190),(189). Poznato je da oni utječu na raspoloženje, pamćenje i odgovor autonomnog živčanog sustava na spolno- specifičan način. Kod primata su dokazane spolno-specifične razlike u osjetljivosti osjeta njuha za ove supstance (179). Poznato je da ove supstance utječu na emocionalno stanje žena i muškaraca. Androstendion modulira raspoloženje u žena, čak i onda kada nisu u stanju prepoznati njegov miris (580). Postoje jasni dokazi kako i ljudi koriste kemijsku komunikaciju posredstvom feromona. Poznato je da se MC-i

žena koje žive u istom kolektivu sinhroniziraju. Ova je sinhronizacija posredovana sastojcima ženskog aksilarnog znoja, točnije, spojem 5-alfa-androst-16-en, 3 alfa-ol-om. Izloženost muškom aksilarnom znoju utječe na uređenje nepravilnog MC u pravilniji oblik (138). U ovulatornoj i premenstruacijskoj fazi žene su sposobnije detektirati niže koncentracije mošusa (*Exatolide - Cyclopentadecanolide*). Osjetljivost je veća u vrijeme ovulacije, a tijekom MC varira prag otkrivanja pentalida i androstendiona (138). Pretpostavlja se kako žene u vrijeme ovulacije lakše prepoznaju ugodan miris, čime se stvara naklonost kontaktu sa potencijalnim partnerom. U evolucijski nepovoljnom periodu tijekom MC za produljenje vrste, kemijski signali koji najavljuju prisutnost muškarca ostvaruju dojam neugode (138). Osim vaginalnih mirisa, čini se da su ženama i ostali tjelesni mirisi ugodniji tijekom ovulacije. U toj fazi MC tjelesni mirisi isparavaju dulje, stimuliraju snažnije, te stvaraju preduvjete za žudnju za dodatnom kemosenzornom stimulacijom. Žene percipiraju mirise pojačanom osjetljivošću tijekom ovulacije, te ih opisuju drugačije nego li u ostalim fazama MC (581).

Dobro je dokumentiran utjecaj gena iz glavne skupine tkivne snošljivosti (engl. *Major histocompatibility complex genes – MHC*) na individualni miris tijela (601), no manje je poznato da je visoka koncentracija topljivih MHC prisutna u folikularnoj fazi ciklusa, što izostaje u ostalim fazama MC . Kod žena korisnica OHK ove se promjene ne zapažaju (139). Biološka važnost ove pojave nije razjašnjena. Postoji mogućnost za skrivenu križnu korelaciju između faza menstruacijskog ciklusa, procesa detoksikacije u jetri i varijacija u pragu osjeta njuha. Ovi fiziološki procesi, iako se na prvi pogled čine potpuno različitima i vezanim za udaljene i nepovezane anatomske regije, mogu zapravo djelovati simultano, pod kontrolom istog hormonskog miljea. U konačnici, ovi bi se mehanizmi mogli interpretirati kao združeni u postizavanju istog cilja: selekcije i propagacije ljudske vrste (179).

Objašnjenja ovih fenomena bazirala su se godinama na pretpostavci kako spolni hormoni izravno utječu na njušni sustav. Vjerovalo se da su koncentracije spolnih hormona, posebice estrogena i androgena, odgovorne za razlike u dobivenim rezultatima između muškaraca i žena. Kritičnim pregledom literature ovakve hipoteze postaju upitnima. Izvjesno je kako postoje kompleksni odnosi između funkcionalnih mogućnosti njušnog sustava i mnogobrojnih neuroendokrinih čimbenika, koji međudjeluju, kako tijekom ranog razvoja mozga, tako i u

kasnijim fazama života. Iako su teorije o endokrinološkim razlikama privukle najviše pažnje, za spolne razlike u njušnim performansama bitni su i kulturološki faktori (3).

MC je ovisan o tako kompleksnoj hormonskoj međuigri da je potreban veliki oprez u izvlačenju bilo kakvih zaključaka (179). Odnos između spolnih hormona i ljudskih funkcija osjeta njuha vrlo je složen, te se rijetko mogu povući jednostavne i izravne paralele između cirkulirajućih hormona i mjera njušne funkcije. Na rezultate studija mogu utjecati i brojni čimbenici zabune, kao što je, npr., pušenje, koje je u muškaraca često zastupljenije nego li u žena. Čak je primjećeno da se postižu bolji rezultati u oba spola kada osoba koja testira ispitanika hvali postignute rezultate suprotnoga spola (179).

Obzirom na navedene inkonzistencije nekoliko je čimbenika vrijedno spomena. Prvo, čini se da je važno koji se testni miris u istraživanjima koristi. Neke mirisne supstance aktiviraju samo olfaktorni, a druge uz ovaj aktiviraju i trigeminalni aferentni intranazalni put, što komplicira interpretaciju rezultata (602). Drugo, različiti tipovi testiranja koriste se za mjerenje praga osjetljivosti. Neki su od ovih testova, kao što su uzlazne ili silazne serije razrjeđenja, prilično nepouzdana. Mnoge studije koje nisu uspjele pronaći značajne efekte koristile su serije sa velikim razlikama u stupnjevima koncentracije njihovih testera, čime su izgubili mogućnost zamjećivanja malih, ali konzistentnih promjena. Testovi koji ne koriste stupnjeve razrjeđenja čine se pouzdanijima. Treće, način mapiranja ciklusa varira od studije do studije. Mnoge su se studije koristile bazalnom temperaturom za grubu procjenu trenutka ovulacije, dok su neke određivale koncentracije hormona, što je točnije. Četvrto, u nekim su studijama podaci prikupljeni u prevelikim razmacima da bi se omogućilo razumijevanje veza između istraživanih fenomena (602).

Podaci dobiveni u ovoj disertaciji, kao i rezultati prethodnih studija, koji su upućivali na porast sposobnosti osjeta njuha tijekom MC, dobro koreliraju sa porastom koncentracija estrogena i progesterona u serumu tijekom MC. Kolebanja spolnih hormona utječu na različite moždane funkcije, posebice u domeni spoznaje, emocija, osjeta i apetita (579). Tek su nedavno znanstvenici uspjeli otkriti dokaze o utjecaju spolnih hormona na svaki organski sustav u tijelu (234). Receptori za spolne hormone pronađeni su u mnogim moždanim jezgrama povezanima sa centralnim putevima osjeta okusa, upućujući na mogućnost modulacije centralnog procesiranja osjeta okusa zajedno sa perifernom modifikacijom okusom izazvane aktivnosti pod utjecajem

estrogena (203). Npr., dokazano je kako su stanice okusnog receptora direktni cilj za estrogene u membrani jezgre i plazmatskoj membrani receptora za okus mišje okusne stanice (603). Postoje tri za sada otkrivena estrogenska receptora (ER); ER $\alpha$ , ER $\beta$ , i sa G-proteinom spareni ER1 (GPER1). ERs su pronađeni u mnogobrojnim regijama mozga, od najrostralnijih regija velikog mozga, do maloga mozga (604). Visoke koncentracije GPER1 pronađene su u njušnoj lukovici, što upućuje na način kojim estrogene ostvaruju svoj učinak na njušne sposobnosti. Djelujući preko jezgrinih ERS-ova, estrogene izazivaju genomski efekt i reguliraju transkripciju proteina, što daje direktni dokaz da estrogene mogu utjecati na proizvodnju različitih proteina u CNS-u, uključujući čimbenike rasta, citokine i apoptotske faktore. S druge strane, utjecajem na staničnu membranu izazivaju brze ne-genomske učinke, kao što su promjena propusnosti i aktivacija kaskade drugog glasnika (604),(605).

## 5.2. Osjet okusa i menstruacijski ciklus

Prethodna su istraživanja pokazala kako percepcija okusa, kao i sklonost i žudnja prema određenoj vrsti hrane variraju tijekom MC (2),(259),(10). Ova su istraživanja ispitivala uglavnom poveznicu između osjetljivosti i hedonističke vrijednosti slatkog testera sa unosom slatke hrane i sklonošću/žudnjom za njom. Jedno novije istraživanje je uključilo dvanaest determinanti slatkoga okusa, ali i varijabilnu metodologiju iz koje su rezultirali mješoviti zaključci vezani uz utjecaj spolnih hormona na sklonost prema slatkome (258). Ova disertacija prikazala je povećanje ocjene intenziteta za slatko u žena koje su koristile oralnu kontracepciju, kao i sličan porast u žena praćene kroz jedan cjeloviti MC, sa najvišim vrijednostima zabilježenim tijekom središnje lutealne faze. Većina prethodnih istraživanja ispitivala je samo prag osjeta okusa (606), a pronađen je porast u osjetljivosti na slatko paralelan sa porastom koncentracije estradiola u periovulatornoj fazi ili za vrijeme lutealne faze (259),(261),(607). Studije koje su istraživale intenzitet slatkog okusa iznad praga i hedonističku vrijednost kroz faze MC u literaturi su rijetke (608), što otežava daljnju usporedbu naših rezultata sa prethodnima. Važno je istaknuti kako je dokazano da su prag osjeta slatkog okusa i intenzitet slatkog okusa iznad praga u korelaciji (569). Ipak, naši rezultati mogu dodati dio nepoznate poveznice između oscilacija spolnih hormona tijekom MC i povećanog unosa hrane. Iako Dye i Blundell (609) nisu pronašli razlike u konzumaciji makronutrijenata tijekom MC, postoji ipak mogućnost da postoje



takve razlike za namirnice pretežito slatkog okusa (280). Bowen i Grundberg pronašli su veću konzumaciju slatkoga u žena tijekom lutealne faze u odnosu na ostale faze MC (280), a slično su zamijetili i Fong i Kretch (610), za konzumaciju slatkih pića. U Španjolskoj i SAD-u žene pokazuju najveću žudnju za slatkim, dok muškarci žude za pikantnom hranom (611),(612),(613). Namirnica za kojom najviše žude žene u SAD, Velikoj Britaniji, Kanadi i Španjolskoj je čokolada, a intenzitet žudnje bio je najveći u kasnoj lutealnoj fazi i tijekom menstruacije (614), (615). Ova žudnja, čini se, nema izravne veze s koncentracijom estrogena. Veći je, vjerojatno, utjecaj više rangiranih centara kontrole uključenih u mehanizam nagrađivanja ili u mehanizme samopomoći kod premenstrualne disforije (616). Dodatno, postoje radovi koji povezuju konzumaciju ugljikohidrata sa serotoninergičkom (617) i opioinergičkom (618), (221) funkcijom.

Stratford i sur. pronašli su snažniji odgovor *chordae tympani* u mužjaka štakora na umami gustanse nego li u ženki (619), dok je reakcija na sol i amonijak bila podjednaka (619). Di Lorenzo i Monroe, pak, ispitivali su odgovor neurona trećeg reda parabrahijalne jezgre na slatko, slano, kiselo i gorko u štakora. Ženke su reagirale burnije na slatko od mužjaka, a imale su i više neurona uključenih u prijenos slatkog okusa (620),(621). Verhagen i sur. pronašli su pak suprotno (622), što upućuje na postojanje spolnih razlika u elektrofiziološkom odgovoru okusnog sustava, bez pouzdanih zaključaka o utjecaju spola na okus. Kompleksne interakcije osjeta i hedonističke vrijednosti okusa doprinose varijabilnosti promjena u sklonostima različitim okusima kako tijekom MC (2), tako i tijekom trudnoće (623).

Pojačani apetit, žudnja za čokoladom i ostalim slatkim namirnicama u žena, žudnja za slanim okusom, kao i ukupni „indeks žudnje“ (engl. *craving score*) zapaženi su tijekom kasne lutealne faze i češće su u njoj u odnosu na menstruacijsku, folikularnu ili ovulatornu fazu (10). Nadalje, iako je objavljeno kako hedonistička vrijednost za slatko pozitivno korelira s ukupnim unosom energije i ugljikohidrata (605), razjašnjenje poveznice između sklonosti za slatko i pretilosti ostaje i dalje izazov za istraživanje. Npr., jedna je novija studija pokazala kako je učinak obrazaca sklonosti za slatko na antropometrijske karakteristike ovisan o dobi, što može reflektirati različite nivoe izloženosti čimbenicima okoliša koji promoviraju pretilost, dok je nemasna masa tijela najsnažnije povezana sa sklonošću prema slatkoj hrani, za razliku od indeksa tjelesna mase ili mase masnog tkiva (624).

Spolni hormoni moćni su regulatori krvnoga tlaka i tjelesnih tekućina (625). Mogu sudjelovati u zadržavanju tjelesne tekućine kroz MC (263). Modifikacija osjeta okusa za slano mogla bi biti jedan od fenomena koji utječu na homeostazu tjelesne vode, ili pak, oba ova procesa mogu biti obuhvaćena nekim drugim neovisnim mehanizmom. Neke prethodne studije ukazale su na promjene u pragu okusa za slano kroz MC (626), kao i na kolebanja u sklonosti žena prema slanome tijekom MC (263), dok to drugima nije uspjelo (268). Rezultati ove disertacije su prikazali porast u ocjeni intenziteta slanog okusa, s najnižim vrijednostima u središnjoj folikularnoj fazi i vrhuncem u središnjoj lutealnoj fazi u žena koje su praćene tijekom jednog, cjelovitog menstruacijskog ciklusa. Slične cikličke promjene nisu prikazane u žena koje su praćene tijekom dva uzastopna MC. Ženama iz cjelovitog ciklusa slana se otopina najmanje sviđala u ranoj folikularnoj fazi, dok su joj nešto najviše bile sklone u kasnoj lutealnoj fazi, kada su i prikazane najmanje negativne vrijednosti hedonističkog doživljaja slane otopine. Slični su rezultati zabilježeni i u žena koje su procjenjivale ugodnost konzumacije kokica naspreganih slanom otopinom različitih koncentracija (264). U tom su se istraživanju ženama u lutealnoj fazi ciklusa značajno manje sviđale nezasoljene kokice nego li ženama u ovulatornoj ili folikularnoj fazi MC (264). Iduća studija koja se služila sličnim dizajnom prikazala je također najintenzivniju sklonost slanim kokicama u lutealnoj fazi ciklusa, dok su ispitanicama neslane kokice bile najdraže tijekom menstruacijskog krvarenja (265). Ova zapažanja, kao i rezultati dobiveni u ovoj disertaciji o intenziviranju percepcije osjeta okusa za slanu otopinu i porastu ocjene hedonističkog doživljaja za slano kroz MC mogli bi imati značajnu vrijednost i kliničku važnost, zbog izrazito visoke potrošnje soli i visoke prevalencije hipertenzije i kardiovaskularnih bolesti u modernim društvima.

Ocjena percepcije intenziteta kiselog okusa u ovoj je disertaciji bila slična ocjeni za slano u žena praćenih kroz jedan cjeloviti MC. Zamijećen je linearni trend opadanja odbojnosti prema kiselome, udružen sa porastom ocjene intenziteta kiseloga prema kraju MC. Literatura koja se bavi kiselim okusom je škrta. Na raspolaganju je svega nekoliko istraživanja koja su istraživala utjecaj MC na percepciju osjeta za kiseli okus. Jedno od tih istraživanja objavilo je niže pragove osjetljivosti za kiselo za vrijeme lutealne faze MC u usporedbi sa folikularnom fazom, dok za slano, slatko i gorko nisu pronašli nikakvih razlika (627). Isti autori također su pronašli i negativnu poveznicu između percepcije kiselog okusa i koncentracije ghrelina u lutealnoj fazi (628). Ghrelin je „hormon gladi“, koji potiče apetit i može utjecati na prehranu. Zanimljivo je da

je ghrelin pronađen u okusnim pupoljcima mišjeg jezika, a receptori za ghrelin u mužjaka *knockout* miševa pokazuju značajno slabiji odgovor na slatke i slane podražaje (628). Aktualni učinci ovih zapažanja tek trebaju biti rasvijetljeni u budućim istraživanjima.

Ocjena intenziteta percepcije gorkoga okusa u našem istraživanju rasla je linearno samo u žena praćenih kroz cjeloviti MC, mada su, statistički bez značajnosti, anovulatorne žene, i korisnice OHK također prikazale tendenciju rasta ocjene intenziteta za gorko kroz ispitivane faze. Ovakvi su rezultati u skladu s prethodnima, u svjetlu porasta praga osjetljivosti za gorki okus paralelno s porastom koncentracija progesterona (261), koji se događa iza ovulacije, u drugoj polovici MC. Utjecaj progesterona na percepciju osjeta gorčine istraživan je također i u trudnoći (u kojoj se bilježi konstantni porast koncentracije progesterona). Zanimljivo je da su rezultati između različitih studija u istraživanju gorkog okusa prilično nekonzistentni, što gorki okus u trudnoći čini osjet sa najmanje suglasja među istraživačima (5). Usprkos tome, primjećene su značajne pozitivne korelacije između percepcije gorkog okusa i unosa energije, ugljikohidrata i masnoća u lutealnoj fazi MC (629). Ovo je saznanje također važno iz perspektive javnog zdravstva, jer je moguće da utječe na prehranu, unos energetski bogatih namirnica, kao i na porast rizika od debljanja (2).

Analizom okusnih sposobnosti korisnica OHK u našem istraživanju prikazan je linearni pozitivni trend za percepciju intenziteta osjeta okusa za slatko i slano (mada bez statističke značajnosti), kao i za kiselo (statistički značajno, potvrđeno linearnim miješanim modelom). Hedonistički doživljaj okusa razlikovao se samo za okus gorkog. Slične rezultate nepostojanja značajnih razlika za hedonistički doživljaj slatkog i kiselog prikazala je i jedna ranija studija koja je ispitala ove osjete između folikularne i lutealne faze u žena na oralnoj kontracepciji (630).

Cijeli je niz hormona uključen u kontrolu prehrane ljudi. Tako ghrelin pojačava konzumaciju, djelujući centralno, uključanjem u toničku i cikličku kontrolu apetita posredovanu estrogenima. Cholecistokinin (CCK) je bitan kontrolor sitosti kojom se završava obrok u ljudi i životinja. Postoji pozitivna korelacija u osjećaju gladi i sitosti i plazmatskih koncentracija CCK u ljudi (631). Pohle-Krautza i sur. (632) ispitali su razlike u unosu hrane tijekom središnje folikularne i središnje lutealne faze, uz istodobnu stimulaciju sekrecije CCK primjenom L-fenilalanina koji je moćan CCK sekretogog. Zamjećeno je značajno smanjenje unosa hrane

tijekom folikularne faze u odnosu na lutealnu pod utjecajem CCK. Na rezultate ovog istraživanja moguć je utjecaj motiliteta probavne cijevi jer je poznato da je pražnjenje želuca u folikularnoj fazi sporije u odnosu na lutealnu, što bi omogućilo dulje djelovanje CCK tijekom folikularne faze.

Tri su studije istraživale prehranu u žena tijekom MC (610),(633),(634). Zamijećeno je kako se konzumacija smanjuje tijekom folikularne faze na minimum, koji je zabilježen periovulatorno te se progresivno povećava tijekom lutealne faze. Zabilježena je razlika od 275 kcal na dan između lutealne i periovulatorne faze MC-a, te od 228 kcal između središnje folikularne i središnje lutealne faze ciklusa. Slična opažanja su prikazali i Dye i Blundell (609), kao i Buffenstein i sur. (282). Također, primjećeno je da se razlike u kalorijskom unosu ne bilježe u anovulatornim ciklusima (281),(635). Ciklička kolebanja u kalorijskom unosu tijekom MC zabilježena su i antropoidnih primata (636),(637)(638). Ove spoznaje upućuju na mogući utjecaj hipofizno-gonadalne osovine na varijacije u kalorijskom unosu tijekom pojedinih faza MC. Opisana kolebanja svakako su od izrazitog značaja, jer se računa da je dovoljno postojanje dnevnog kalorijskog suficita od 50-100 kcal/dan za postupni razvoj pretilosti (639),(640).

Prehrana je u folikularnoj fazi ciklusa u primata pod direktnim utjecajem koncentracije estrogena, koji imaju inhibitornu ulogu (641). Barem u prvom dijelu ciklusa ova tvrdnja jest konzistentna jer se uz porast koncentracije estrogena u plazmi primjećuje smanjenje kalorijskog unosa sa njegovom najnižom točkom periovulatorno, kada su i estrogeni najviši (610),(633),(634),(635), (642). Ipak, u drugom dijelu ciklusa, posebice u središnjoj luteinskoj fazi, uprkos visokoj koncentraciji estrogena ne dolazi do ponovne redukcije unosa, već on progresivno raste, za što, za sad, ne postoji direktno endokrinološko objašnjenje. Inhibitorna uloga progestagena na estrogene u drugoj polovici ciklusa, iako je teorijski moguća, ne pokazuje znatnije fiziološke efekte na štakorskom modelu. Utjecaj samih gestagena na konzumaciju također nije potvrđen (206), što upućuje na neki drugi kontrolni mehanizam izvan samog odnosa estrogena i progesterona u kontroli konzumacije tijekom MC. Smanjenje kalorijskog unosa tijekom prve polovice MC može biti modulirano nebiološkim čimbenicima. Istraživanje Li-ja i sur. (643) ponudilo je zanimljive rezultate u smislu razlike u kalorijskom unosu između folikularne i luteinske faze MC koje su bile skoro dva i pol puta veće ako su podaci prikupljeni vikendima, u odnosu na radne dane u tjednu. Zabranom unosa alkohola i hrane iz

restorana, povišenje vrijednosti vezano uz vikende vezano je uz psihofizičku relaksaciju i olabavljanje svjesnog nadzora nad prehranom tijekom vikenda.

U ovu disertaciju je uključeno ispitivanje i okusa i mirisa, u namjeri rasvjetljavanja pitanja da li ovi kemosenzorni osjeti pokazuju promjene usklađene sa hormonskim kolebanjima kroz MC. Važno je napomenuti kako novija istraživanja, kako na životinjama tako i na ljudima, pokazuju preklapanja u predstavljanju primarnih mirisa i okusa u mozgu. Na primjer, otkriveno je kako neki od neurona odgovaraju isključivo na jedan od stimulusa primarnih okusa, dok drugi reagiraju na više različitih stimulusa, poneki čak i na sva četiri okusa (644). Zapravo, smatra se da su konvergencija i interakcija između mirisnih i okusnih stimulusa od ključnog značenja za preradu konačnog hedonističkog doživljaja namirnice i hrane. U ovaj proces uključeno je više moždanih regija, koje se aktiviraju unimodalnim stimulusima mirisa i okusa, mada su interakcije između njušnih i okusnih ulaznih podataka nađene također i u lateralnim prednjim dijelovima orbitofrontalnog korteksa (645). Dodatno, prerađivanje osjetnih signala povezanih sa prehranom uključuje „interaktivnu mrežu primarnih senzornih područja“ (646). Multisenzorna integracija koja slijedi kao odgovor nakon unošenja hrane uključuje okus, miris, teksturu, temperaturu te zvučne i vidne inpute, a kao rezultat ima kompletni hedonistički doživljaj, koji se prezentira na više nivoa u centralnom okusnom sustavu (647).

Aktivaciju mozga na slike hrane u žena tijekom MC ispitivali su Frank i sur. (285) (usporedba folikularne i lutealne faze MC) te Alonso-Alonso i sur. (648) (usporedba rane i kasne folikularne faze). Pokazane su varijacije u aktivaciji specifičnih kortikalnih područja i promjene volumena fuziformnog i parahipokampalnog girusa, zajedno s promjenama u memorijskim zadacima vezanim uz hipokampus usporedo s fazama MC (649),(650).

Funkcionalne snimke mozga također pomažu i u markiranju okusnih podražaja: slike namirnica i njihovo kušanje izazivaju trenutnu aktivaciju mnogobrojnih moždanih područja koja se daju funkcionalno prikazati (642),(222),(651),(226),(652),(653). Intenzivniji okus, neovisno o procjeni hedonističke vrijednosti, povećava aktivaciju središnjeg inzularnog korteksa, malog mozga i amigdala. Povećana hedonistička vrijednost, pak pobuđuje orbitofrontalni korteks, anteroventralni striatum, nucleus accumbens, prednji inzularni korteks i prednji korteks cinguluma. (226). Kognitivni ili „izvršno-kontrolni“ aspekti iskustva prikazuju se usputnom aktivacijom dorzolateralnih prefrontalnih i parietalnih područja, koja su snažnije aktivirana u

ljudi sa značajnijim dijetetskim ograničenjima. Sudjelovanje amigdala i nucleusa accumbensa povezano je sa hedonističkom ocjenom, dopaminergičkom transmisijom (654),(655) i osjećajem nagrade. Važno je otkriće da pretilo osobe i osobe normalne mase pokazuju različite oblike moždane aktivacije nakon konzumacijskog podražaja (642),(222),(651),(226),(652),(653). Tako npr., pretilo osobe tipično prikazuju veći stupanj diferencijalne aktivnosti u odgovoru na slike energetski bogate hrane u nucleusu accumbensu, prednjem inzularnom korteksu, prednjem cingularnom i orbitofrontalnom korteksu, što upućuje da bi povećani hedonistički doživljaj hrane mogao doprinositi patofiziologiji pretilosti. Studija Stice-a i sur. (656) podržava ovu pretpostavku. Ovi su autori otkrili kako djeca normalne tjelesne mase s obiteljskim rizikom za pretilost (oba pretila roditelja) imaju znatno više nivoe aktivacije na stimulaciju hranom i novčanom nagradom od vršnjaka bez obiteljskog rizika. Zanimljive su i spolne razlike na gladovanje uočene u mišjem modelu. Izgladnjivani mušjaci po prestanku dijetne restrikcije kompenziraju energijski manjak prejedanjem, dok ženke prethodno gladovanje kompenziraju drastičnim smanjenjem potrošnje energije, a naknadno prejedanje je mnogo manje izraženo (657). Slične su opservacije zapažene i u štakora (658) i u ljudi (659). U pokusima sa hranom neprijatna okusa u štakora (testna namirnica natopljena litijevim kloridom), ženke su puno brže od mušjaka uspjele odbaciti odbojnost prema testiranom tipu namirnice po prestanku natapanja litijevim kloridom od mušjaka (660),(661), što se dovodi u vezu sa aktivacijskim ulogama estrogena i progesterona. Ove spoznaje mogu biti od koristi za prehranu ljudi, posebice u kontekstu prehrane određenih skupina društva, npr. pacijenata na radio i kemoterapiji i pacijenata sa bulimijom i anorexia nervosa-om (661),(662),(663).

### 5.3. Uloga spola, dobi i pušenja na percepciju osjeta njuha i okusa

Mnoge prethodne studije ukazale su na nadmoćnost žena nad muškarcima u osjetnim sposobnostima (3),(203). Nasuprot tome, u ovoj disertaciji nije pronađena nikakva razlika u sposobnostima osjeta njuha između muškaraca i žena reproduktivne dobi. Isti ovakav rezultat, nepostojanja spolnih razlika, za prag mirisa n-butanola i ukupni TDI zbroj objavili su Derntl i sur., iako su oni pronašli bolje rezultate u žena u testovima prepoznavanja i razlikovanja mirisa (6). Ovi su rezultati u skladu s prethodnim rezultatima nepostojanja spolnih razlika za osjetljivost osjeta njuha, iako su bolje sposobnosti u žena zamijećene za zadatke koji uključuju verbalno

procesuiranje, kakav je slučaj u testu prepoznavanja mirisa (664). Jedno od mogućih objašnjenja za rezultate ove disertacije je i pristup uzorkovanju jer je većina muškaraca u ovom istraživanju došla iz reda studenata medicine, koji su sistematski uvježbani da budu vješti u promatranju i lateralnom mišljenju, što je neophodno za njihovu buduću profesiju.

Starenje ima razoran učinak na osjetne sposobnosti (592),(665). Menopauzu karakterizira stalni porast koncentracije FSH te pad inhibina i anti-Milerovskog hormona. Koncentracija estrogena perimenopauzalno ne mora pokazivati značajniji pad, poglavito zato što je u trećoj dobi žene glavni izvor estrogena masno tkivo, a ne jajnik. Koncentracije estrogena, tako, u perimenopauzi bolje koreliraju sa količinom masnog tkiva nego li sa dobi i trajanjem menopauze, pa je i *vice versa* dob menopauze u direktnoj korelaciji sa stupnjem pretilosti (666). Zamijećeno debljanje u menopauzi može, po iskustvu nekih studija, biti zaustavljeno visokodozažnom hormonskom nadomjesnom terapijom. Nisu zamijećeni značajni utjecaji HNL na prehranu (667),(668), što se može donekle objasniti visokom dozom egzogenog progesterona koji bi mogao blokirati estrogenske učinke, što je i dokazano na štakorskom modelu (669). Ipak, u majmuna, dokazano je kako gubitak ovarijalne funkcije (ovarietomijom) povećava konzumaciju hrane za oko 30%, a time dolazi i do progresivnog debljanja (670), tim prije što se usporedo sa porastom dobi zamjećuje i pad intenziteta tjelesne aktivnosti (670),(671).

Istraživanja na životinjskim modelima pokazuju zaštitni efekt estrogena na slabljenje njuha (169). Studija Landisa i sur. (170) prikazala je bolje rezultate identifikacije mirisa kod korisnica OHK, koje su polučile rezultate nalik na rezultate žena u lutealnoj fazi MC. Isti se rezultati ne prikazuju kod žena na nadomjesnoj hormonskoj terapiji, jer longitudinalne studije koje su istraživale učinke HNL nisu pronašle razlike vezane uz funkciju osjeta njuha ispitanika (171). Svakako, dob je moćan čimbenik u opadanju kvalitete osjeta. Rezultati testova sposobnosti osjeta njuha u ovoj disertaciji potvrđuju ovu hipotezu. Postmenopauzalne žene imale su najniže rezultate u razlikovanju i prepoznavanju mirisa, kao i ukupni TDI zbroj. Ipak, razlike nisu bile velike ili ih uopće nije bilo, kao, npr. na testu praga osjeta njuha. Naime, prosječna je dob naših ispitanica iz skupine pmŽ bila iznosila 56,5 godina, a značajno smanjenje njušnih sposobnosti očekuje se kod osoba starijih od 60 godina (592). Dodatno, čini se da sposobnosti osjeta okusa (podražaji iznad praga okusa) u grupi pmŽ nisu bile značajno lošije od rezultata žena reproduktivne dobi.

Iako nije bilo statistički značajnih razlika u prevalenciji pušenja između skupina u ovom istraživanju, potrerano je ukazati na visoku prevalenciju pušača u uzorku. Svi su ispitanici bili dobrovoljci. Kako bi se održala potrebna veličina uzorka unutar ispitivanih skupina, pušači nisu isključeni iz istraživanja. Važno je napomenuti kako su svi ispitanici unaprijed obaviješteni kako je nužno da se suzdrže od pušenja barem jedan sat prije testiranja. Analize ponovljenih mjerenja rađene su za svaku skupinu posebno; time je svaka ispitivana skupina samoj sebi služila kao kontrola. Nadalje, jedini ishod koji je bio statistički značajno povezan s pušenjem u linearnom mješovitom modelu bila je ocjena intenziteta za slatko. Pri tome su nepušači u prosjeku ocjenjivali slatku otopinu intenzivnijom. Također, utjecaj pušenja na sposobnosti osjeta njuha i okusa ostaje i dalje kontradiktoran. Neke studije nisu uspjele pronaći značajne efekte pušenja na smanjenje osjetnih sposobnosti (672),(673), dok su druge ukazale na povećani rizik od osjetne disfunkcije za osjet njuha u aktivnih pušača, ali ne i u bivših pušača (344), kao i na snižene sposobnosti otkrivanja praga okusa za sva četiri glavna okusa: slatko, slano, kiselo i gorko (674).

#### 5.4. Prednosti i nedostaci istraživanja

Postoji nekoliko ograničenja ovoga istraživanja. Prvo, neke od ispitivanih skupina imale su mali uzorak, kao što je to bilaskupina anovulatornih žena, koja se sastojala od svega osam ispitanica, a isti je bio i broj ispitanica u skupini korisnica OHK. Ovo je ograničenje moglo imati važan utjecaj na snagu statističkih testova unutar ovih podskupina. Zato, rezultate ovih skupina treba interpretirati s oprezom. Ipak, iako su ovi uzorci mali, oni svejedno mogu biti korisni za informaciju i poticanje daljnjih istraživanja, uključivanjem ispitanika sa sličnim svojstvima. Kontrolne skupine u našem istraživanju konstituirane su tako da se obuhvate svi alternativni hormonski obrasci, od muškog, preko postmenopauzalnog, do endokrinološkog „seta“ u korisnica monofazne oralne kontracepcije. Kao posebna kontrolna skupina izdvojila se skupina ispitanica sa urednim menstruacijskim ciklusom, koje tijekom ispitivanja nisu zabilježile ovulaciju. Ovakvi, slučajni, anovulatorni ciklusi u mladih žena, nisu rijetkost. Hormonski profil ovih žena, prema literaturi potpuno je varijabilan, i u cijelosti odstupa od svih ostalih spomenutih kategorija. Iako se teoretski ova skupina, zbog malog broja ispitanica, mogla jednostavno pridodati skupini žena korisnica kontraceptiva, ipak je ova skupina zadržana zasebno u analizi. Glavni je razlog tome je različitost hormonskih miljea ovih skupina. OHK korisnice



imaju stalno egzogeno dotjecanje istih koncentracija estrogena i gestagena, koji mehanizmom povratne sprege na više nivoe blokiraju lučenje hipotalamičkih i hipofizarnih tropina. Drugim riječima, endogena produkcija hormona u ovih je žena „utišana“ stabilnim unosom visokih doza egzogenih steroida. Nasuprot njima, žene sa anovulatornim ciklusima imaju nepredvidive hormonske miljee, u kojima je koncentracija spolnih steroida u pravilu niža nego li u zdravih žena i korisnica OHK, uz eventualno viši, kompenzatorni nivo FSH. Tako su, praktički, ove dvije kategorije ispitanica po koncentraciji spolnih steroida na koje je u dobroj mjeri i usmjereno ovo istraživanje – antipodi, pa ih zbog toga nije uputno uvrstiti u istu skupinu.

Nadalje, iduće je ograničenje ovog istraživanja nedostatak kvantifikacije koncentracije spolnih hormona iz krvi tijekom MC, kako bismo odredili točan trenutak ovulacije i ostalih MC faza. To je izostavljeno zbog tehničkih razloga i potencijalno negativnog utjecaja na suradljivost ispitanica-dobrovoljki zbog potrebe za vađenjem krvi četiri puta unutar mjesec dana. Umjesto toga, korišten je visoko osjetljivi kućni urinski test za samotestiranje ovulacije.

Dodatno, s obzirom na to da su se ispitivanja/mjerenja ponavljala na istovjetan način tri ili četiri puta kod istog ispitanika, ovisno pripadnosti skupini, postoji mogućnost da je efekt učenja mogao utjecati na rezultate. Naime, u skupini žena praćenih kroz jedan cjeloviti MC, pronašli smo poboljšanje ispitivanih svojstava u devet od dvanaest provedenih testova (75%), počevši od središnje folikularne do kasne lutealne faze, što upravo prati i redosljed testiranja. Kada bi ovaj rezultat bio isključivo posljedica pozitivnog efekta učenja, za pretpostaviti je da bi isti bio prisutan i u ostalim skupinama, što se nije dogodilo (u svih pet kontrolnih skupina bilo je svega pet značajnih rezultata kroz kompletni tijek testiranja, tj 16,7% testova je bilo statistički značajno). Pošto nemamo nikakve osnove za pretpostavku kako bi kontrolne skupine trebale imati drugačiju krivulju učenja od glavne istraživane skupine (1mcŽ), možemo zaključiti kako promjene koje su zamijećene u skupini 1mcŽ ne treba pripisivati efektu učenja, već realnom učinku MC na ispitivane parametre.

Koliko nam je poznato, ovo je prva studija do sada koja je primjenila tako širok metodološki okvir, koji nam je pomogao da odgovorimo na brojne hipoteze. Uključili smo šest jedinstvenih skupina u istraživanje učinaka spolnih hormona na osjete njuha i okusa. Skupine su bile usporedive po socioekonomskom statusu i navici pušenja te između njih nije bilo statističkih razlika, izuzev razlike u dobi, po kojoj su značajna odstupanja postojala za skupinu

postmenopauzalnih žena (pmŽ) u odnosu na ispitanike iz svih ostalih skupina, što je neminovno, i što izgledno nije moglo u znatnoj mjeri utjecati na rezultate ovog istraživanja.

Specifično, nismo uspjeli pronaći niti jednu prethodno objavljenu studiju koja je testirala osjete u žena sa anovulatornim ciklusom. Dodatno, ovo je istraživanje primjenjivalo vrlo intenzivan protokol mjerenja, s longitudinalnim dizajnom i mjerenjima ponavljanim u istih ispitanika, čime se podiže snaga studije. Čak četiri mjerenja provedena su kroz jasno definirane faze MC, što se rijetko viđa u literaturi jer su druga istraživanja ispitivala uglavnom samo folikularnu i lutealnu fazu MC. Uključena je središnja folikularna faza, koju karakterizira niska koncentracija, kako estrogena, tako i progesterona; ovulatorna faza, koja je hormonski jedinstvena i prepoznatljiva (korišten je kućni urinski test), te središnja lutealna faza, koja se odlikuje najvišom razinom progesterona, kao dominantno-progesteronska faza. Dodatno, uključena je i kasna lutealna faza, koja se rijetko testirala u prethodnim istraživanjima osjetne percepcije kroz MC. Cilj je bio istražiti kako je ova faza, koja se odlikuje naglim padom u koncentraciji progesterona, ali i estrogena, povezana sa sposobnostima percepcije osjeta njuha i okusa, budući da se pretpostavlja kako je niska koncentracija progesterona u njoj mogući uzročni čimbenik u nastajanju premenstruacijskog sindroma (675). Ovo je zanimljivo zbog naglašene žudnje za određenim namirnicama i emocionalnom odgovoru za vrijeme kasne lutealne faze, koji se zamjećuje u žena s premenstruacijskim disforičnim poremećajem (676).



## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ove disertacije potvrđuju prethodne rezultate i pretpostavke o promjenama osjetne percepcije tijekom različitih faza regularnog, ovulatornog MC. Ipak, u ovoj disertaciji dodane su i neke nove spoznaje dosadašnjim saznanjima. Tako rezultati upućuju na poboljšanje, kako percepcije osjeta njuha, tako i osjeta okusa, kroz različite faze MC. To je, doduše, pronađeno samo u žena koje su praćene od samog početka jednog cjelovitog MC. Najbolje sposobnosti percepcije osjeta njuha uočene su pri kraju ciklusa. Hedonistička vrijednost i ocjena intenziteta okusa prikazane su cikličkim ili linearnim obrascem, a doživljena sklonost i intenzitet bili su najizrazitiji u središnjoj lutealnoj fazi u glavnoj istraživanoj skupini žena praćenih kroz jedan cjeloviti MC. Niti jedna druga skupina, pa tako niti žene testirane četiri puta prateći iste faze, ali kroz dva uzastopna MC, nisu prikazale slične obrasce ispitivanih svojstava unutar grupe. Ovi rezultati upućuju na specifični učinak svakoga cjelovitog MC, to jest na fino ugađanje hormonskog miljea svakoga zasebnoga ciklusa. Ovaj bi zaključak trebalo imati na umu u budućim istraživanjima osjetne oštine i sposobnosti, kao i u studijama koje će se baviti ispitivanjem sklonosti određenoj vrsti hrane i prehranom općenito. Buduće studije ne bi trebale ispitivati učinke pojedinačnih faza MC, već učinak cijeloga ciklusa kao jedinstvene opservacijske jedinice, započinjući sa folikularnom fazom. Ovo je istraživanje dodalo nove spoznaje kompleksnom mozaiku učinaka hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osovine na fiziologiju osjeta. Potrebna su dodatna istraživanja za potvrđivanje dobivenih rezultata.

## **7. SAŽETAK**

Pandemija pretilosti stavila je u prvi plan znanstveni interes za međudjelovanje prehrane i osjeta njuha i okusa. To su vrlo kompleksni osjeti, a nalaze se pod utjecajem različitih čimbenika, pa tako i menstrualnog ciklusa (MC). Glavni cilj ovog istraživanja bio pomiriti proturječna izvješća i rezultate iz prethodnih studija o utjecaju MC na funkcije osjeta njuha i okusa. U istraživanje je uključeno šest skupina. Glavnu istraživanu skupinu su sačinjavale žene testirane tijekom četiri uzastopne faze istog MC (središnja folikularna, ovulatorna, središnja lutealna, i kasna lutealna faza; N = 21). Najvažnija kontrolna skupina su bile žene testirane kroz istovjetne faze, ali pripadajući dvoma uzastopnim MC (N = 29). Dodatne kontrolne skupine sačinjavali su muškarci (N = 17), postmenopauzalne žene (N = 14), korisnice oralne hormonske kontracepcije (N = 10) i žene sa anovulatornim ciklusom (N = 8). Korištenjem "Sniffin Sticks" testa mjerili smo prag, razlikovanje i prepoznavanje mirisa, kao i ukupnu sposobnost osjeta njuha (*Threshold, Discrimination, and Identification Score*; TDI zbroj). Za procjenu percepcije osjeta okusa, mjereno je intenzitet okusa iznad praga, kao i hedonistička vrijednost za slatki, slani, kiseli i gorki okus, korištenjem vodenih otopina primjerenih supstrata (saharoza, kuhinjska sol, vitamin C i kinin hidroklorid). Jednosmjerna ANOVA, kao i ANOVA za ponavljana mjerenja primijenjene su u analizi podataka, zajedno s analizom prisustva linearnog i trigonometrijskog trenda, uz dodatno korištenje regresijske analize podataka (linearni mješoviti model). Otkriven je linearni porast u sposobnosti razlikovanja i prepoznavanja mirisa, kao i u TDI zbroju samo u ispitanica praćenih kroz jedan cjeloviti MC. U usporedbi s ostalim skupinama, ove su ispitanice prikazale i ciklički obrazac sklonosti prema slatkoj otopini, reduciranoj odbojnosti prema slanoj i kiselj otopini, kao i povišenje ocjene intenziteta slanog, kiseloga i gorkoga okusa prema kraju MC. Ovi rezultati upućuju na specifičnost hormonskog miljea svakog cjelovitog menstrualnog ciklusa, koji bi mogao imati utjecaja na sposobnosti percepcije osjeta okusa i njuha. Ovi rezultati svakako trebaju potvrdu u daljnjim istraživanjima. U međuvremenu, rezultati ove studije mogu biti od velike metodološke važnosti za buduća istraživanja o povezanosti između osjetilne percepcije, preferencija prema različitim namirnicama i unosa hrane.

## **8. SUMMARY**



The obesity pandemic has inspired scientific interest in identifying association between food intake and sensory perception in animals and humans. Previous studies have shown that both olfactory and gustatory perception are very complex, and affected by many factors, including the menstrual cycle. However, many studies also yielded opposite results or found lack of relevant associations. This study aims to clarify conflicting findings found in the literature on the influence of the menstrual cycle on olfactory and gustatory perception. The main study group included women who were assessed during four consecutive phases of one complete cycle, starting with mid-follicular, ovulatory, mid-luteal, and late luteal phase (N = 21), in contrast to women measured across the same phases belonging to two menstrual cycles (N = 29). Additional control groups included men (N = 17), postmenopausal women (N = 14), oral contraceptive users (N = 10), and women with an anovulatory cycle (N = 8). Olfactory threshold, odor discrimination, and identification were tested using the “Sniffin Sticks“ test kit, and TDI score (Threshold, Discrimination, and Identification Score) was also calculated. Suprathreshold intensity perception and hedonic ratings for sweet, salty, sour, and bitter solutions were assessed, using appropriate testants (sucrose, sodium chloride, L-ascorbic acid, and quinine HCl). One-way ANOVA and ANOVA for repeated measurements was used in the statistical analysis, along with linear and trigonometric data fitting. Additionally, regression analysis was performed, using the linear mixed models. Linear increases in olfactory discrimination, identification, and overall olfactory performance (TDI score) were observed only in women followed across one complete menstrual cycle. Compared to other groups, these women also displayed a cyclic pattern characterized by a propensity for sweet solution; reduced distaste for salty and sour solutions; and increased intensity perception of salty, sour, and bitter solutions towards the end of the cycle. These results suggest that a distinct hormonal milieu of a complete menstrual cycle may be affecting both olfactory and gustatory perception in healthy women. However, this should be confirmed in further studies. Nonetheless, the findings of this study may be of great methodological importance for future studies focusing on the association between sensory perception and food preferences, and food intake.

## **9. LITERATURA**

1. Patel RM, Pinto JM. Olfaction: Anatomy, physiology, and disease. *Clin Anat.* 2014;27:54–60.
2. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:1215–67.
3. Doty RL, Cameron EL. Sex differences and reproductive hormone influences on human odor perception. *Physiol Behav.* 2009;97:213–28.
4. Hanci D, Altun H. Hunger state affects both olfactory abilities and gustatory sensitivity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273:1637–41.
5. Choo E, Dando R. The impact of pregnancy on taste function. *Chem Senses.* 2017;42:279–86.
6. Derntl B, Schöpf V, Kollndorfer K, Lanzenberger R. Menstrual cycle phase and duration of oral contraception intake affect olfactory perception. *Chem Senses.* 2013;38:67–75.
7. Pletzer B, Harris TA, Hidalgo-Lopez E. Subcortical structural changes along the menstrual cycle: beyond the hippocampus. *Sci Rep.* 2018;8: 16042.
8. Woolley JD, Lam O, Chuang B, Ford JM, Mathalon DH, Vinogradov S. Oxytocin administration selectively improves olfactory detection thresholds for lylral in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;53:217–22.
9. Pinto JM. Olfaction. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:46–52.
10. Gorczyca AM, Sjaarda LA, Mitchell EM, Perkins NJ, Schliep KC, Wactawski-Wende J, et al. Changes in macronutrient, micronutrient, and food group intakes throughout the menstrual cycle in healthy, premenopausal women. *Eur J Nutr.* 2016;55:1181–8.
11. Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, Ye A, Perkins NJ, et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37:237.
12. Wei G, Gu J, Gu Z, Du C, Huang X, Xing H, et al. Olfactory Dysfunction in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Review. *Front Neurol.* 2021;12:783249.
13. Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, Pellegrino E, Corbi D, Mammucari S, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102721.
14. Qiu C, Cui C, Hautefort C, Haehner A, Zhao J, Yao Q, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunction as an Early Identifier of COVID-19 in Adults and Children: An International Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:714-721.

15. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients with SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323:2089–91.
16. Dixson A. The evolution of neuroendocrine mechanisms regulating sexual behaviour in female primates. *Reprod Fertil Dev*. 2001;13:599–607.
17. Sherwood NM, Lovejoy DA, Coe IR. Origin of mammalian gonadotropin-releasing hormones. *Endocr Rev*. 1993;14:241–54.
18. King JA, Millar RP. Evolutionary aspects of gonadotropin-releasing hormone and its receptor. *Cell Mol Neurobiol*. 1995;15:5–23.
19. White RB, Eisen JA, Kasten TL, Fernald RD. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:305–9.
20. Speroff L FM. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility; . In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
21. Doty RL, Applebaum S, Zusho H, Settle RG. Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*. 1985;23(5):667–72.
22. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4388–95.
23. Bick D, Franco B, Sherins RJ, Heye B, Pike L, Crawford J, et al. Intragenic Deletion of the KALIG-1 Gene in Kallmann's Syndrome . *New England Journal of Medicine*. 1992;326(26):1752–5.
24. Jennes L, Stumpf WE, Sheedy ME. Ultrastructural characterization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-producing neurons. *Journal of Comparative Neurology*. 1985;232(4):534–47.
25. McClintock MK. Menstrual synchrony and suppression. *Nature*. 1971;229(5282):244–5.
26. Reame N, Sauder SE, Kelch RP, Marshall JC. Pulsatile Gonadotropin Secretion during the Human Menstrual Cycle: Evidence for Altered Frequency of Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59(2):328–37.
27. McCartney CR, Gingrich MB, Hu Y, Evans WS, Marshall JC. Hypothalamic regulation of cyclic ovulation: Evidence that the increase in gonadotropin-releasing hormone pulse frequency during the follicular phase reflects the gradual loss of the restraining effects of progesterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):2194–200.

28. Hambridge HL, Mumford SL, Mattison DR, Ye A, Pollack AZ, Bloom MS, et al. The influence of sporadic anovulation on hormone levels in ovulatory cycles. *Hum Reprod.* 2013;28(6):1687–94.
29. Wathen NC, Perry L, Lilford RJ, Chard T. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288(6410):7-9.
30. Chatterton RT, Mateo ET, Hou N, Rademaker AW, Acharya S, Jordan VC, et al. Characteristics of salivary profiles of oestradiol and progesterone in premenopausal women. *Journal of Endocrinology.* 2005;186(1):77–84.
31. Fritz M, Speroff L. Female infertility . In: Speroff L, Fritz M, editors. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
32. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H, Burger HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1991;72(1):116–24.
33. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod.* 2010;25(12):2944–54.
34. Mumford SL, Schisterman EF, Siega-Riz AM, Gaskins AJ, Steiner AZ, Daniels JL, et al. Cholesterol, endocrine and metabolic disturbances in sporadic anovulatory women with regular menstruation. *Hum Reprod.* 2011;26(2):423–30.
35. Metcalf MG. Incidence of ovulation from the menarche to the menopause: observations of 622 New Zealand women. *NZ Med J.* 1983;645–8.
36. Aubertin-Leheudre M, Gorbach S, Woods M, Dwyer JT, Goldin B, Adlercreutz H. Fat/fiber intakes and sex hormones in healthy premenopausal women in USA. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2008;112(1–3):32–9.
37. Kaneda N, Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer.* 1997;27(3):279–83.
38. Rose DP, Lubin M, Connolly JM. Effects of diet supplementation with wheat bran on serum estrogen levels in the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Nutrition.* 1997;13:535–9.
39. Wu AH, Pike MC, Stram DO. Meta-analysis: Dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(6):529–34.

40. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Black and White Women of the Southeastern United States: A Prospective Study 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078–82.
41. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434–8.
42. Voutilainen R, Franks S, Mason HD, Martikainen H. Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1003–8.
43. Burger CW, Korsen T, Kessel H Van, Dop PAV, Caron FJM, Schoemaker J. Pulsatile luteinizing hormone patterns in the follicular phase of the menstrual cycle, polycystic ovarian disease (PCOD) and non-pcod secondary amenorrhea. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1985;61(6):1126–32.
44. Berga SI, Yen Assc. Opioidergic Regulation Of Lh Pulsatility In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30(2):177–84.
45. Siiteri P, MacDonald P. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Geyer S, Astwood E, Greep R, editors. *Handbook of Physiology.* Washington DC: American Physiology Society; 1973. p. 615–29.
46. Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical And Biochemical Features Of Polycystic Ovarian Disease. *Fertil Steril.* 1963;14(6):631–53.
47. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1987;65(3):499–507.
48. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30(4):459-70.
49. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333(13):853–61.
50. Porcu E, Venturoli S, Magrini O, Bolzani R, Gabbi D, Paradisi R, et al. Circadian variations of luteinizing hormone can have two different profiles in adolescent anovulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1987;65(3):488–93.
51. B Fauser CJM. Observations in favor of normal early follicle development and disturbed dominant follicle selection in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 1994;8(2):75–82.

52. Agarwal SK, Judd HL, Magoffin DA. A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(10):3686–91.
53. Chakravarti S, Collins WP, Forecast JD, Newton TR, Oram DH, Studd JWW. Hormonal profiles after the menopause. *Br Med J.* 1976;2(6039):784–7.
54. Jiroutek MR, Chen MF, Johnston CC, Longcope C. Menopause. 1998;5(2):90-4.
55. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1997;82(8):2396–402.
56. Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A Prospective Longitudinal Study of Serum Testosterone, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Sex Hormone-Binding Globulin Levels through the Menopause Transition 1 . *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2832–8.
57. Jabara S, Christenson LK, Wang CY, McAllister JM, Javitt NB, Dunaif A, et al. Stromal cells of the human postmenopausal ovary display a distinctive biochemical and molecular phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003;88(1):484–92.
58. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SSC. Endocrine function of the postmeriopaual ovary: Concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1974;39(6):1020–4.
59. Judd HL, Shamonki M, Frumar AM, Lagasse LD. Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1982;59(6):680-6.
60. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataryn IV, Judd HL. *Obstet Gynecol.* Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1981;57(5):624-8.
61. Van Vliet H, Grimes D, Helmerhorst F, Schulz K. Biphasic versus monophasic oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD002032.
62. Upton G V. The phasic approach to oral contraception: the triphasic concept and its clinical application. *Int J Fertil.* 1983;28(3):121–40.
63. Rossmannith WG, Steffens D, Schramm G. A comparative randomized trial on the impact of two low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception.* 1997;56(1):23–30.
64. Djerassi C. *The pill, Pygmy Chimps, and degas' Horse.* New York: Basic Books; 1992.
65. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: Prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Saf.* 2014;5(5):201-13.

66. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(1):13–24.
67. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(2):63–75.
68. Goldzieher JW. Selected aspects of the pharmacokinetics and metabolism of ethinyl estrogens and their clinical implications. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:318–22.
69. Chen H, Ge RS, Zirkin BR. Leydig cells: From stem cells to aging. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;306(1–2):9–16.
70. Matsumoto T, Shiina H, Kawano H, Sato T, Kato S. Androgen receptor functions in male and female physiology. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2008;109(3–5):236–41.
71. Perheentupa A, Huhtaniemi I. Aging of the human ovary and testis. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;299(1):2–13.
72. Herbst KL, Bhasin S. Testosterone action on skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(3):271–7.
73. Guay AT. The emerging link between hypogonadism and metabolic syndrome. *J Androl.* 2009;30(4):370–6.
74. Lee HK, Lee JK, Cho B. The Role of Androgen in the Adipose Tissue of Males. *World J Mens Health.* 2013;31(2):136.
75. Allan CA, McLachlan RI. Androgens and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010;17(3):224–32.
76. Ferrando AA, Tipton KD, Doyle D, Phillips SM, Cortiella J, Wolfe RR. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1998;275(5 38-5).
77. Dubois V, Laurent M, Boonen S, Vanderschueren D, Claessens F. Androgens and skeletal muscle: Cellular and molecular action mechanisms underlying the anabolic actions. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2012;69(10):1651–67.
78. Golightly L, Young AH. Sex Hormones and Mental Health. *Adv Psychiatr Treat.* 1999;126–34.
79. Zitzmann M. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. *Andrology.* 2020;8(6):1598–605.



80. Van Honk J, Peper JS, Schutter DJLG. Testosterone reduces unconscious fear but not consciously experienced anxiety: Implications for the disorders of fear and anxiety. *Biol Psychiatry*. 2005;58(3):218–25.
81. Rowe R, Maughan B, Worthman CM, Costello EJ, Angold A. Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: Pubertal development and biosocial interaction. *Biol Psychiatry*. 2004;55(5):546–52.
82. Margolese HC. The male menopause and mood: Testosterone decline and depression in the aging male - Is there a link? *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2000;13(2):93–101.
83. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal Testosterone Gel Improves Sexual Function, Mood, Muscle Strength, and Body Composition Parameters in Hypogonadal Men1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2839–53.
84. Beauchet O. Testosterone and cognitive function: Current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol*. 2006;155(6):773–81.
85. Getchell ML, Getchell T V. Fine structural aspects of secretion and extrinsic innervation in the olfactory mucosa. *Microsc Res Tech*. 1992;23(2):111–27.
86. Getchell T V., Krishna NSR, Sparks DL, Dhooper N, Getchell ML. Human Olfactory Receptor Neurons Express Heat Shock Protein 70: Age-Related Trends. *Ann Otolaryngol*. 1995;104(1):47–56.
87. Pelosi P. Odorant-binding proteins. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1994;29(3):199–228.
88. Federico G, Marenmani C, Cinquanta L, Baroncelli GI, Fattori B, Saggese G. Mucus of the human olfactory epithelium contains the insulin-like growth factor-I system which is altered in some neurodegenerative diseases. *Brain Res*. 1999;835(2):306–14.
89. Gladysheva O, Kukushkina D, Martynova G. Glycoprotein composition of olfactory mucus in vertebrates. *Acta Histochem*. 1986;78(2):141–6.
90. Ding X, Dahl A. Olfactory mucosa: composition, enzymatic localization, and metabolism. In: Doty R, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. 2nd Edition. New York: Marcel Dekker; 2011. p. 51–915.
91. Boesveldt S, Postma EM, Boak D, Welge-Luessen A, Schöpf V, Mainland JD, et al. Anosmia-A clinical review. *Chem Senses*. 2017;42(7):513–23.
92. Berg J, Tymoczko J, Stryer. L. *Biokemija*. Zagreb: Školska knjiga; 2013.
93. Maßberg D, Hatt H. Human olfactory receptors: Novel cellular functions outside of the nose. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1739–63.

94. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: A review. *Front Psychol.* 2014;5:20.
95. Gottfried JA, Deichmann R, Winston JS, Dolan RJ. Functional heterogeneity in human olfactory cortex: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience.* 2002;22(24):10819–28.
96. Gottfried JA, O’Doherty J, Dolan RJ. Encoding predictive reward value in human amygdala and orbitofrontal cortex. *Science (1979).* 2003;301(5636):1104–7.
97. Marcus J. *Aging, Nutrition and Taste.* New York: Academic Press; 2019. 143–149 p.
98. Ikemoto S. Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens-olfactory tubercle complex. *Brain Res Rev.* 2007;56(1):27–78.
99. Newman R, Winans SS. An experimental study of the ventral striatum of the golden hamster. II. Neuronal connections of the olfactory tubercle. *Journal of Comparative Neurology.* 1980;191(2):193–212.
100. Wesson DW, Wilson DA. Sniffing out the contributions of the olfactory tubercle to the sense of smell: Hedonics, sensory integration, and more? *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):655–68.
101. Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:4119-24.
102. Wyatt TD. Reproducible research into human chemical communication by cues and pheromones: Learning from psychology’s renaissance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2020;375(1800).
103. Monti-Bloch L, Grosser BI. Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 1991;39:573–82.
104. Keverne EB. The vomeronasal organ. *Science (1979).* 1999;286(5440):716–20.
105. Dong HW, Petrovich GD, Swanson LW. Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Res Rev.* 2001;38(1–2):192–246.
106. Dong HW, Swanson LW. Projections from Bed Nuclei of the Stria Terminalis, Posterior Division: Implications for Cerebral Hemisphere Regulation of Defensive and Reproductive Behaviors. *J Comp Neurol.* 2004;471(4):396–433.

107. Moser MB, Moser EI. Functional differentiation in the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(6):608-19.
108. Davis BJ, Macrides F. The organization of centrifugal projections from the anterior olfactory nucleus, ventral hippocampal rudiment, and piriform cortex to the main olfactory bulb in the hamster: An autoradiographic study. *Journal of Comparative Neurology*. 1981;203(3):475–93.
109. Scalia F, Winans SS. The differential projections of the olfactory bulb and accessory olfactory bulb in mammals. *Journal of Comparative Neurology*. 1975;161(1):31–55.
110. Lane G, Zhou G, Noto T, Zelano C. Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Exp Neurol*. 2020;329:113304.
111. Laing DG, Francis GW. The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiol Behav*. 1989;46(5):809–14.
112. Boyd AM, Sturgill JF, Poo C, Isaacson JS. Cortical Feedback Control of Olfactory Bulb Circuits. *Neuron*. 2012 Dec 20;76(6):1161–74.
113. Li Z. A model of olfactory adaptation and sensitivity enhancement in the olfactory bulb. *Biol Cybern*. 1990;62(4):349–61.
114. Zhaoping L. Olfactory object recognition, segmentation, adaptation, target seeking, and discrimination by the network of the olfactory bulb and cortex: computational model and experimental data. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. 2016;11:30–39.
115. Van den Graaf KM, Van den Graaf RW, Rhees R. *Schaum`s easy outline of Human anatomy and Physiology*. New York: McGraw.Hill; 2011.
116. Fox S. *Human Physiology*. New York: McGraw-Hill Education.; 2011.
117. Antunes G, Simoes de Souza FM. Olfactory receptor signaling. *Methods Cell Biol*. 2016;132:127–45.
118. Munger S. Basic Neurochemistry . In: S.T.Brady, G.J.Siegel, R.W Albers, D.L.Price, editors. *Molecular basis of Olfaction and Taste*. New York: Academic Press; 2012. p. 904–15.
119. Munger S. The mechanisms of salty and sour taste. In: Zufal F, Munger S, editors. *Chemosensory Transduction*. New York: Academic Press; 2016.
120. Firestein S. How the olfactory system makes sense of scents. *Nature*. 2001;413(6852):211–8.

121. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell - COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses*. 2020;45(7):609–22.
122. Doty RL, Hastings L. Neurotoxic exposure and olfactory impairment. In *Neurotoxicology Clinics in Occupational and Environmental Medicine: Neurotoxicology 1*. Bleeker M.L. (ed.). Philadelphia, PA: Saunders Company. 547–575, 2001.
123. Tjälve H, Henriksson J, Tallkvist J, Larsson BS, Lindquist NG. Uptake of manganese and cadmium from the nasal mucosa into the central nervous system via olfactory pathways in rats. *Pharmacol Toxicol*. 1996;79(6):347–56.
124. Simpson KL. Olfaction and Taste. In: Haines D, Mihailoff G, editors. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 334–44.
125. Spence C. Do men and women really live in different taste worlds? 2018.
126. Marieb. EN, Hoehn K. *Anatomy & Physiology*. 3rd Edition. Boston: Benjamin Cummings / Pearson; 2008. 391–395 p.
127. Kobayashi M. Functional Organization of the Human Gustatory Cortex. *J Oral Biosci*. 2006;48(4):244–60.
128. Thorpe SJ, Rolls ET, Maddison S. The orbitofrontal cortex: Neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res*. 1983;49(1):93–115.
129. Rolls ET, Yaxley S, Sienkiewicz ZJ. Gustatory responses of single neurons in the caudolateral orbitofrontal cortex of the macaque monkey. *J Neurophysiol*. 1990;64(4):1055–66.
130. Rolls ET. Information processing in the taste system of primates. *Journal of Experimental Biology*. 1989;146:141–64.
131. Pritchard TC, Macaluso DA, Eslinger PJ. Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behavioral Neuroscience*. 1999;113(4):663–71.
132. Simmons WK, Martin A, Barsalou LW. Pictures of appetizing foods activate gustatory cortices for taste and reward. *Cerebral Cortex*. 2005;15(10):1602–8.
133. Di Pizio A, Ben Shoshan-Galeczki Y, Hayes JE, Niv MY. Bitter and sweet tasting molecules: It's complicated. *Neurosci Lett*. 2019;700:56–63.
134. Behrens M, Meyerhof W. Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors. *Physiol Behav*. 2011;105(1):4–13.

135. Liu D, Archer N, Duesing K, Hannan G, Keast R. Mechanism of fat taste perception: Association with diet and obesity. *Prog Lipid Res.* 2016;63:41–9.
136. Besnard P, Passilly-Degrace P, Khan NA. Taste of fat: A sixth taste modality? *Physiol Rev.* 2015;96(1):151–76.
137. Jay AG, Hamilton JA. The enigmatic membrane fatty acid transporter CD36: New insights into fatty acid binding and their effects on uptake of oxidized LDL. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;138:64–70.
138. Watanabe K, Umezu K, Kurahashi T. Human olfactory contrast changes during the menstrual cycle. *Japanese Journal of Physiology.* 2002;52(4):353–9.
139. Caruso S, Grillo C, Agnello C, Maiolino L, Intelisano G, Serra A. A prospective study evidencing rhinomanometric and olfactometric outcomes in women taking oral contraceptives. *Human Reproduction.* 2001;16(11):2288–94.
140. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(10):448-56.
141. Van Wingen GA, Ossewaarde L, Bäckström T, Hermans EJ, Fernández G. Gonadal hormone regulation of the emotion circuitry in humans. *Neuroscience.* 2011;191:38–45.
142. Rehbein E, Hornung J, Sundström Poromaa I, Derntl B. Shaping of the Female Human Brain by Sex Hormones: A Review. *Neuroendocrinology.* 2021;111(3):183–206.
143. Derntl B, Hack RL, Kryspin-Exner I, Habel U. Association of menstrual cycle phase with the core components of empathy. *Horm Behav.* 2013;63(1):97–104.
144. Dubol M, Epperson CN, Sacher J, Pletzer B, Derntl B, Lanzenberger R, et al. Neuroimaging the menstrual cycle: A multimodal systematic review. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60.
145. Hornung J, Noack H, Kogler L, Derntl B. Exploring the fMRI based neural correlates of the dot probe task and its modulation by sex and body odor. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;99:87–96.
146. Wacker DW, Ludwig M. Vasopressin, oxytocin, and social odor recognition. *Horm Behav.* 2012;61(3):259–65.
147. Larrazolo-López A, Kendrick KM, Aburto-Arciniega M, Arriaga-Ávila V, Morimoto S, Frias M, et al. Vaginal stimulation enhances social recognition memory in rats via oxytocin release in the olfactory bulb. *Neuroscience.* 2008;152(3):585–93.

148. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, Daverio R, Smeraldi A, Briganti A, et al. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav.* 2005;47(2):164–9.
149. Cassoni P, Sapino A, Fortunati N, Munaron L, Chini B, Bussolati G. Oxytocin inhibits the proliferation of MDA-MB231 human breast-cancer cells via cyclic adenosine monophosphate and protein kinase A. *Int J Cancer.* 1997;72(2):340–4.
150. Malaspina D, Goetz R, Keller A, Messinger JW, Bruder G, Goetz D, et al. Olfactory processing, sex effects and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012;135(1–3):144–51.
151. Cattaneo C, Riso P, Laureati M, Gargari G, Pagliarini E. Exploring associations between interindividual differences in taste perception, oral microbiota composition, and reported food intake. *Nutrients.* 2019;11(5).
152. Breslin PAS. An evolutionary perspective on food and human taste. *Current Biology.* 2013;23(9).
153. Barragán R, Coltell O, Portolés O, Asensio EM, Sorlí J V., Ortega-Azorín C, et al. Bitter, sweet, salty, sour and umami taste perception decreases with age: Sex-specific analysis, modulation by genetic variants and taste-preference associations in 18 to 80 year-old subjects. *Nutrients.* 2018;10(10).
154. Dong J, Wyss A, Yang J, Price TR, Nicolas A, Nalls M, et al. Genome-Wide Association Analysis of the Sense of Smell in U.S. Older Adults: Identification of Novel Risk Loci in African-Americans and European-Americans. *Mol Neurobiol.* 2017;54(10):8021–32.
155. Williams JA, Bartoshuk LM, Fillingim RB, Dotson CD. Exploring ethnic differences in taste perception. *Chem Senses.* 2016;41(5):449–56.
156. Pastor A, Fernández-Aranda F, Fit M, Jiménez-Murcia S, Botella C, Fernández-Real JM, et al. A Lower Olfactory Capacity Is Related to Higher Circulating Concentrations of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol and Higher Body Mass Index in Women. *PLoS One.* 2016;11(2).
157. Veček NN, Mucalo L, Dragun R, Miličević T, Pribisalić A, Patarčić I, et al. The association between salt taste perception, Mediterranean diet and metabolic syndrome: A cross-sectional study. *Nutrients.* 2020;12(4).
158. Chan JYK, García-Esquinas E, Ko OH, Tong MCF, Lin SY. The association between diabetes and olfactory function in adults. *Chem Senses.* 2018;43(1).

159. Poessel M, Freiherr J, Wiencke K, Villringer A, Horstmann A. Insulin resistance is associated with reduced food odor sensitivity across a wide range of body weights. *Nutrients*. 2020;12(8):1–16.
160. Kochem M, Breslin PAS. Lipid-lowering pharmaceutical clofibrate inhibits human sweet taste. *Chem Senses*. 2016;42(1):79–83.
161. Baskoy K, Ay SA, Altundag A, Kurt O, Salihoglu M, Deniz F, et al. Is there any effect on smell and taste functions with levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism? *PLoS One*. 2016;11(2).
162. Kringelbach ML, Stein A. Cortical mechanisms of human eating. *Frontiers in Eating and Weight Regulation*. 2009;63:164–75.
163. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the university of pennsylvania smell identification test: A standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav*. 1984;32(3):489–502.
164. Doty RL, Shaman P, Applebaum SL, Giberson R, Siksorski L, Rosenberg L. Smell identification ability: Changes with age. *Science* (1979). 1984;226(4681):1441–3.
165. Doty R, Bromley S. Smell. In: Asbury AK, McKhann GM, McDonald WI, editors. *Diseases of the nervous system*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 595–609.
166. Doty RL. The olfactory system and Its disorders. *Semin Neurol*. 2009;29(1):74–81.
167. Cerf-Ducastel B, Murphy C. fMRI brain activation in response to odors is reduced in primary olfactory areas of elderly subjects. *Brain Res*. 2003;986(1–2):39–53.
168. Hoffmann H. The aroma of arousal: Effects of menstrual cycle phase and women’s sexual arousal state on men’s responsiveness to women’s body odor. *Biol Psychol*. 2019;142:54–61.
169. Dhong HJ, Chung SK, Doty RL. Estrogen protects against 3-methylindole-induced olfactory loss. *Brain Res*. 1999;824(2):312–5.
170. Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1764–9.
171. Hughes LF, McAsey ME, Donathan CL, Smith T, Coney P, Struble RG. Effects of hormone replacement therapy on olfactory sensitivity: cross-sectional and longitudinal study. *Climacteric*. 2002;140–50.
172. Boyce JM, Shone GR. Effects of ageing on smell and taste. *Postgrad Med J*. 2006;82:239–41.

173. Bromley S, Doty R. Taste. In: Asbury A, McKhann G, McDonald W, et al, editors. Diseases of the nervous system. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 610–20.
174. Moore-Gillon VL. . Abnormalities of smell . In: Mackay I, Bull T, editors. Scott-Brown’s otolaryngology. 6th edition. Oxford: Butterworth Heinemann; 1997.
175. Miller IJ. Anatomy of the peripheral taste system . In: Doty RL, editor. Handbook of olfaction and gustation. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 521–47.
176. Mavi A, Ceyhan O. Bitter taste thresholds, numbers and diameters of circumvallate papillae and their relation with age in a Turkish population. Gerodontology. 1999;16(2):119–22.
177. BARTOSHUK LM. Taste: Robust across the Age Span? Ann N Y Acad Sci. 1989;561(1):65–75.
178. Mistretta CM. Aging Effects on Anatomy and Neurophysiology of Taste and Smell. Gerodontology. 1984;3(2):131–6.
179. Bignetti E, Sinesio F, Aiello GL, Cannella C. The amelioration of olfactory acuity upon sexual maturation might affect food preferences. Nutrients. 2009;1(1):3–17.
180. Larsson M, Finkel D, Pedersen NL. Odor identification: Influences of age, gender, cognition, and personality. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2000;55(5):P304-10.
181. Larsson M, Nilsson LG, Olofsson JK, Nordin S. Demographic and cognitive predictors of cued odor identification: Evidence from a population-based study. Chem Senses. 2004;29(6):547–54.
182. Hyde JS, Linn MC. Gender similarities in mathematics and science. Science (1979). 2006;314(5799):599–600.
183. Cain WS. Odor identification by males and females: predictions vs performance. Chem Senses. 1982;7(2):129–42.
184. Cameron EL. Pregnancy and olfaction: A review. Front Psychol. 2014;5:67.
185. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R. Lower olfactory threshold during the ovulatory phase of the menstrual cycle. Biol Psychol. 2003;63(3):269–79.
186. Doty RL, Snyder PJ, Huggins GR, Lowry LD. Endocrine, cardiovascular, and psychological correlates of olfactory sensitivity changes during the human menstrual cycle. J Comp Physiol Psychol. 1981;95(1):45–60.



187. Doty RL, Orndorff MM, Leyden J, Kligman A. Communication of gender from human axillary odors: Relationship to perceived intensity and hedonicity. *Behav Biol.* 1978;23(3):373–80.
188. Doty RL, Green PA, Ram C, Yankell SL. Communication of gender from human breath odors: Relationship to perceived intensity and pleasantness. *Horm Behav.* 1982;16(1):13–22.
189. Dalton P, Doolittle N, Breslin PAS. Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nat Neurosci.* 2002;5(3):199–200.
190. Boulkroune N, Wang L, March A, Walker N, Jacob TJC. Repetitive olfactory exposure to the biologically significant steroid androstadienone causes a hedonic shift and gender dimorphic changes in olfactory-evoked potentials. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(8):1822–9.
191. Good PR, Geary N, Engen T. The effect of estrogen on odor detection. *Chem Senses.* 1976;2(1):45–50.
192. LE MAGNEN J. [Olfactory-sexual phenomena in man]. *Arch Sci Physiol (Paris).* 1952;6(2):125–60.
193. Doty RL, Ford M, Preti G, Huggins GR. Changes in the intensity and pleasantness of human vaginal odors during the menstrual cycle. *Science.* 1975;190(4221):1316–8.
194. Doty RL, Silverthorne C. Influence of menstrual cycle on volunteering behaviour. *Nature.* 1975;254(5496):139–40.
195. Doty R, Hall J, Flickinger G, Sondheimer S. Cyclical changes in olfactory and auditory sensitivity during the menstrual cycle: no attenuation by oral contraceptive medication. In: Breipohl W, editor. *Olfaction and endocrine regulation.* London: IRL Press; 1982. p. 35–42.
196. Stotsenburg JM. The effect of spaying and semi-spaying young albino rats (*Mus norvegicus albinus*) on the growth in body weight and body length. *Anat Rec.* 1913;7(6):183–94.
197. Wang GH. The changes in the amount of daily food-intake of the albino rat during pregnancy and lactation. 1925;71:736–41.
198. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG, Kessler RC. The Prevalence and Correlates of Eating Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry.* 2007;61(3):348–58.
199. Jacobi F, Wittchen HU, Hölting C, Höfler M, Pfister H, Müller N, et al. Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: Results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychol Med.* 2004;34(4):597–611.

200. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2010;303(3):235–41.
201. Resch M, Szendei G, Haász P. Bulimia from a gynecological view: Hormonal changes. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2004;24(8):907–10.
202. Samuel I, Mason EE, Renquist KE, Huang YH, Zimmerman MB, Jamal M. Bariatric surgery trends: an 18-year report from the International Bariatric Surgery Registry. *Am J Surg*. 2006;192:657–62.
203. Martin LJ, Sollars SI. Contributory role of sex differences in the variations of gustatory function. *J Neurosci Res*. 2017;95(1–2):594–603.
204. Wardle J, Haase AM, Steptoe A, Nillapun M, Jonwutiwes K, Bellisle F. Gender Differences in Food Choice: The Contribution of Health Beliefs and Dieting. *Ann Behav Med*. 2004;27(2):107–16.
205. Davy BM, Van Walleghe EL, Orr JS. Sex differences in acute energy intake regulation. *Appetite*. 2007;49(1):141–7.
206. Pelkman CL, Chow M, Heinbach RA, Rolls BJ. Short-term effects of a progestational contraceptive drug on food intake, resting energy expenditure, and body weight in young women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001;73(1):19–26.
207. Rolls BJ, Fedoroff IC, Guthrie JF. Gender differences in eating behavior and body weight regulation. *Health Psychology*. 1991;10(2):133–42.
208. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):228–39.
209. Bleich SN, Wang YC, Wang Y, Gortmaker SL. Increasing consumption of sugar-sweetened beverages among US adults: 1988-1994 to 1999-2004. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;89(1):372–81.
210. Parnell W, Wilson N, Alexander D, Wohlers M, Williden M, Mann J, et al. Exploring the relationship between sugars and obesity. *Public Health Nutr*. 2008;11(8):860–6.
211. Thompson FE, McNeel TS, Dowling EC, Midthune D, Morrissette M, Zeruto CA. Interrelationships of Added Sugars Intake, Socioeconomic Status, and Race/Ethnicity in Adults in the United States: National Health Interview Survey, 2005. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(8):1376–83.

212. Macdiarmid JI, Vail A, Cade JE, Blundell JE. The sugar-fat relationship revisited: Differences in consumption between men and women of varying BMI. *Int J Obes.* 1998;22(11):1053–61.
213. Berbesque JC. Sex Differences in Food Preferences, Eating Frequency, and Dental Attrition of the Hadza. 2010. [disertacija; Dostupno na: <https://diginole.lib.fsu.edu/islandora/object/fsu%3A175894>]
214. Knott CD. Changes in Orangutan Caloric Intake, Energy Balance, and Ketones in Response to Fluctuating Fruit Availability. *Int J Primat.* 1998;19:1061–1079.
215. Essick GK, Chopra A, Guest S, McGlone F. Lingual tactile acuity, taste perception, and the density and diameter of fungiform papillae in female subjects. *Physiol Behav.* 2003;80(2–3):289–302.
216. Hayes JE, Duffy VB. Oral sensory phenotype identifies level of sugar and fat required for maximal liking. *Physiol Behav.* 2008;95(1–2):77–87.
217. Hayes JE, Duffy VB. Revisiting sugar-fat mixtures: Sweetness and creaminess vary with phenotypic markers of oral sensation. *Chem Senses.* 2007;32(3):225–36.
218. Bartoshuk LM. The psychophysics of taste. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1978;31(6):1068–77.
219. Prutkin J, Duffy VB, Etter L, Fast K, Gardner E, Lucchina LA, et al. Genetic variation and inferences about perceived taste intensity in mice and men. *Physiol Behav.* 2000;69(1):161–73.
220. Duffy VB, Bartoshuk LM, Striegel-Moore R, Rodin J. Taste changes across pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;855:805–9.
221. Drewnowski A, Kurth C, Holden-Wiltse J, Saari J. Food preferences in human obesity: Carbohydrates versus fats. *Appetite.* 1992;18(3):207–21.
222. Carnell S, Gibson C, Benson L, Ochner CN, Geliebter A. Neuroimaging and obesity: Current knowledge and future directions. *Obesity Reviews.* 2012;13(1):43–56.
223. Bartoshuk LM, Duffy VB, Hayes JE, Moskowitz HR, Snyder DJ. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: Problems, solutions and new perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2006;361(1471):1137–48.
224. Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;199(3):457–80.

225. Koscik T, Bechara A, Tranel D. Sex-related functional asymmetry in the limbic brain. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(1):340–1.
226. Kringelbach ML, Stein A. Cortical mechanisms of human eating. *Forum Nutr*. 2010;63:164–75.
227. Del Parigi A, Chen K, Gautier JF, Salbe AD, Pratley RE, Ravussin E, et al. Sex differences in the human brain's response to hunger and satiation. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;75(6):1017–22.
228. Smeets PAM, De Graaf C, Stafleu A, Van Osch MJP, Nievelstein RAJ, Van Der Grond J. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6):1297–305.
229. Haase L, Green E, Murphy C. Males and females show differential brain activation to taste when hungry and sated in gustatory and reward areas. *Appetite*. 2011;57(2):421–34.
230. Cornier MA, Salzberg AK, Endly DC, Bessesen DH, Tregellas JR. Sex-based differences in the behavioral and neuronal responses to food. *Physiol Behav*. 2010;99(4):538–43.
231. Frank S, Laharnar N, Kullmann S, Veit R, Canova C, Hegner YL, et al. Processing of food pictures: Influence of hunger, gender and calorie content. *Brain Res*. 2010;1350:159–66.
232. Geliebter A, Pantazatos SP, McOuatt H, Puma L, Gibson CD, Atalayer D. Sex-based fMRI differences in obese humans in response to high vs. low energy food cues. *Behavioural Brain Research*. 2013;243(1):91–6.
233. Mair RG, Morton T. Olfactory sensitivity during the menstrual cycle. *Sens Processes*. 1978;2(2):90-8.
234. Farage MA, Osborn TW, MacLean AB. Cognitive, sensory, and emotional changes associated with the menstrual cycle: A review. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(4):299–307.
235. Bartoshuk LM, Beauchamp GK. *Chemical Senses*. 2003;45:419–49.
236. Derntl B, Hack RL, Kryspin-Exner I, Habel U. Association of menstrual cycle phase with the core components of empathy. *Horm Behav*. 2013;63(1):97–104.
237. Kitay JI. Pituitary-adrenal function in the rat after gonadectomy and gonadal hormone replacement. *Endocrinology*. 1963;73:253-60
238. Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia*. 2006;47(9):1423-40.

239. Maguire JL, Stell BM, Rafizadeh M, Mody I. Ovarian cycle-linked changes in GABAA receptors mediating tonic inhibition alter seizure susceptibility and anxiety. *Nat Neurosci.* 2005;8(6):797–804.
240. Bäckström T. EPILEPTIC SEIZURES IN WOMEN RELATED to PLASMA ESTROGEN and PROGESTERONE DURING the MENSTRUAL CYCLE. *Acta Neurol Scand.* 1976;54(4):321–47.
241. Löscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol.* 1996;50(5–6):427–81.
242. Woodbury D, Vernadakis A. Effects of steroids on the central nervous system 1966. New York: Academic Press . In: Dorfman R, editor. *Methods in Hormone Research: Steroidal Activity in Experimental Animals and Man.* 1966.
243. Lamprecht F, Matta RJ, Little B, Zahn TP. Plasma dopamine beta hydroxylase (DBH) activity during the menstrual cycle. *Psychosom Med.* 1974;36(4):304–10.
244. Duchamp-Viret P, Coronas V, Delaleu JC, Moyse E, Duchamp A. Dopaminergic modulation of mitral cell activity in the frog olfactory bulb: A combined radioligand binding-electrophysiological study. *Neuroscience.* 1997;79(1):203–16.
245. Davila NG, Blakemore LJ, Trombley PQ. Dopamine modulates synaptic transmission between rat olfactory bulb neurons in culture. *J Neurophysiol.* 2003;90(1):395–404.
246. Davison IG, Boyd JD, Delaney KR. Dopamine inhibits mitral/tufted→granule cell synapses in the frog olfactory bulb. *Journal of Neuroscience.* 2004;24(37):8057–67.
247. Pignatelli A, Kobayashi K, Okano H, Belluzzi O. Functional properties of dopaminergic neurones in the mouse olfactory bulb. *Journal of Physiology.* 2005;564(2):501–14.
248. Weltzien FA, Pasqualini C, Sébert ME, Vidal B, Le Belle N, Kah O, et al. Androgen-dependent stimulation of brain dopaminergic systems in the female European eel (*Anguilla anguilla*). *Endocrinology.* 2006;147(6):2964–73.
249. Sharma U, Dunphy G, Ely D. Testosterone increased blood pressure and decreased renal tyrosine hydroxylase activity in SHR/y and Wistar-Kyoto rats. *Clin Exp Hypertens.* 2002;24(3):141–53.
250. Häfner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: Implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1991;38(2):125–34.

251. Persinger MA. Shifting gustatory thresholds and food cravings during pregnancy as expanding uterine-induced steady potential shifts within the insula: An hypothesis. *Percept Mot Skills*. 2001;92(1):50–2.
252. Iwata S, Yoshida R, Ninomiya Y. Taste Transductions in Taste Receptor Cells: Basic Tastes and Moreover. *Curr Pharm Des*. 2014;20(16):2684–92.
253. Lee AA, Owyang C. Sugars, sweet taste receptors, and brain responses. *Nutrients*. 2017;9(7):653.
254. von Molitor E, Riedel K, Krohn M, Hafner M, Rudolf R, Cesetti T. Sweet Taste Is Complex: Signaling Cascades and Circuits Involved in Sweet Sensation. *Front Hum Neurosci*. 2021;15.
255. Beauchamp GK. Why do we like sweet taste: A bitter tale? *Physiol Behav*. 2016;164:432–7.
256. Wei W, Cheng B, He D, Zhao Y, Qin X, Cai Q, et al. Identification of Human Brain Proteins for Bitter-Sweet Taste Perception: A Joint Proteome-Wide and Transcriptome-Wide Association Study. *Nutrients*. 2022;14(10).
257. Melis M, Mastinu M, Naciri LC, Muroi P, Tomassini Barbarossa I. Associations between Sweet Taste Sensitivity and Polymorphisms (SNPs) in the TAS1R2 and TAS1R3 Genes, Gender, PROP Taster Status, and Density of Fungiform Papillae in a Genetically Homogeneous Sardinian Cohort. *Nutrients*. 2022;14(22).
258. Venditti C, Musa-Veloso K, Lee HY, Poon T, Mak A, Darch M, et al. Determinants of sweetness preference: a scoping review of human studies. *Nutrients*. 2020;12(3).
259. Than TT, Delay ER, Maier ME. Sucrose threshold variation during the menstrual cycle. *Physiol Behav*. 1994;56(2):237–9.
260. Saluja P, Shetty V, Dave A, Arora M, Hans V, Madan A. Comparative Evaluation of the Effect of Menstruation, Pregnancy and Menopause on Salivary Flow Rate, pH and Gustatory Function. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(10):ZC81-5.
261. Alberti-Fidanza A, Fruttini D, Servili M. Gustatory and food habit changes during the menstrual cycle. *Int J Vitam Nutr Res*. 1998;68(2):149-53.
262. Pliner P, Fleming AS. Food intake, body weight, and sweetness preferences over the menstrual cycle in humans. *Physiol Behav*. 1983;30(4):663–6.
263. Frye CA, Crystal S, Ward KD, Kanarek RB. Menstrual cycle and dietary restraint influence taste preferences in young women. *Physiol Behav*. 1994;55(3):561–7.

264. Frye CA, Demolar GL. Menstrual cycle and sex differences influence salt preference. *Physiol Behav.* 1994;55(1):193–7.
265. Verma P, Mahajan KK, Mittal S, Ghildiyal A. Salt preference across different phases of menstrual cycle - PubMed. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2005;99–102.
266. Mascarenhas JF, Borker AS, Venkatesh P. Differential role of ovarian hormones for taste preferences in rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1992;36(4):244-6.
267. Santollo J, Daniels D, Leshem M, Schulkin J. Sex Differences in Salt Appetite: Perspectives from Animal Models and Human Studies. *Nutrients.* 2023; 15(1):208.
268. Kanarek RB, Ryu M, Przypek J. Preferences for foods with varying levels of salt and fat differ as a function of dietary restraint and exercise but not menstrual cycle. *Physiol Behav.* 1995;57(5):821–6.
269. Kasahara Y, Narukawa M, Takeuchi A, Tominaga M, Abe K, Asakura T. Molecular logic of salt taste reception in special reference to transmembrane channel-like 4 (TMC4). *J Physiol Sci.* 2022;72(1):31.
270. Kasahara Y, Narukawa M, Ishimaru Y, Kanda S, Umatani C, Takayama Y, et al. TMC4 is a novel chloride channel involved in high-concentration salt taste sensation. *Journal of Physiological Sciences.* 2021;71(1).
271. Barris CT, Faulkner JL, De Chantemèle EJB. Salt Sensitivity of Blood Pressure in Women. *Hypertension.* 2023;80(2):268–78.
272. Huang AL, Chen X, Hoon MA, Chandrashekar J, Guo W, Tränkner D, et al. The Cells and Logic for Mammalian Sour Taste detection. *Nature.* 2006;442(7105):934-8.
273. Bushman JD, Ye W, Liman ER. A proton current associated with sour taste: Distribution and functional properties. *FASEB Journal.* 2015;29(7):3014–26.
274. Ishimaru Y. Molecular mechanisms underlying the reception and transmission of sour taste information. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015;79(2):171–6.
275. Pioltine MB, de Melo ME, Santos AS, Machado AD, Fernandes AE, Fujiwara CT, et al. Genetic variations in sweet taste receptor gene are related to chocolate powder and dietary fiber intake in obese children and adolescents. *J Pers Med.* 2018;8(1).
276. Fernández-Carrión R, Sorlí J V., Coltell O, Pascual EC, Ortega-Azorín C, Barragán R, et al. Sweet Taste Preference: Relationships with Other Tastes, Liking for Sugary Foods and Exploratory Genome-Wide Association Analysis in Subjects with Metabolic Syndrome. *Biomedicines.* 2022;10(1).

277. McNeil J, Cameron JD, Finlayson G, Blundell JE, Doucet É. Greater overall olfactory performance, explicit wanting for high fat foods and lipid intake during the mid-luteal phase of the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 2013;112–113:84–9.
278. Cheikh Ismail LI, Al-Hourani H, Lightowler HJ, Aldhaheri AS, Henry CJK. Energy and nutrient intakes during different phases of the menstrual cycle in females in the United Arab Emirates. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(2):124–8.
279. Li ETS, Tsang LBY, Lui SSH. Menstrual cycle and voluntary food intake in young Chinese women. *Appetite.* 1999;33(1):109–18.
280. Bowen DJ, Grunberg NE. Variations in food preference and consumption across the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 1990;47(2):287–91.
281. Barr SI, Janelle KC, Prior JC. Energy intakes are higher during the luteal phase of ovulatory menstrual cycles. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1995;61(1):39–43.
282. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: A retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav.* 1995;58(6):1067–77.
283. McNeil J, Doucet É. Possible factors for altered energy balance across the menstrual cycle: A closer look at the severity of PMS, reward driven behaviors and leptin variations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(1):5–10.
284. McVay MA, Copeland AL, Newman HS, Geiselman PJ. Food cravings and food cue responding across the menstrual cycle in a non-eating disordered sample. *Appetite.* 2012;59(2):591–600.
285. Frank TC, Kim GL, Krzemien A, Van Vugt DA. Effect of menstrual cycle phase on corticolimbic brain activation by visual food cues. *Brain Res.* 2010;1363:81–92.
286. Strahler J, Hermann A, Schmidt NM, Stark R, Hennig J, Munk AJ. Food cue-elicited brain potentials change throughout menstrual cycle: Modulation by eating styles, negative affect, and premenstrual complaints. *Horm Behav.* 2020;124:104811.
287. Drewnowski A. Why do we like fat? *J Am Diet Assoc.* 1997;97(7 Suppl):S58-62.
288. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Desmarais JL, Davignon J, Kafrisen ME, Chapdelaine A. Cyclic fluctuations in human serum lipid and apolipoprotein levels during the normal menstrual cycle: Comparison with changes occurring during oral contraceptive therapy. *Metabolism.* 1991;40(8):849–54.
289. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017;23(3):300–21.



290. Geary N. The effect of estrogen on appetite. *Medscape Womens Health*. 1998;3(6):3–3.
291. Dang N, Khalil D, Sun J, Naveed A, Soumare F, Hamidovic A. Waist Circumference and Its Association With Premenstrual Food Craving: The PHASE Longitudinal Study. *Front Psychiatry*. 2022;13.
292. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas*. 2012;71(3):248–56.
293. Vigil P, Meléndez J, Petkovic G, Del Río JP. The importance of estradiol for body weight regulation in women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13.
294. Oosthuysen T, Bosch AN. The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism: Implications for exercise performance in eumenorrhoeic women. *Sports Medicine*. 2010;40(3):207–27.
295. Kamemoto K, Yamada M, Matsuda T, Ogata H, Ishikawa A, Kanno M, et al. Effects of menstrual cycle on appetite-regulating hormones and energy intake in response to cycling exercise in physically active women. *J Appl Physiol*. 2022;132(1):224–35.
296. Ihalainen JK, Löfberg I, Kotkajuuri A, Kyröläinen H, Hackney AC, Taipale-Mikkonen RS. Influence of Menstrual Cycle or Hormonal Contraceptive Phase on Energy Intake and Metabolic Hormones—A Pilot Study. *Endocrines*. 2021;2(2):79–90.
297. Kölbl N, Hummel T, Von Mering R, Huch A, Huch R. Gustatory and olfactory function in the first trimester of pregnancy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2001;99(2):179–83.
298. Ochsenein-Kölbl N, Von Mering R, Zimmermann R, Hummel T. Changes in gustatory function during the course of pregnancy and postpartum. *BJOG*. 2005;112(12):1636–40.
299. Hirschberg AL. Hormonal regulation of appetite and food intake. *Ann Med*. 1998;30(1):7–20.
300. Rafique N, Salem AM, Latif R, ALSheikh MH. Serum leptin level across different phases of menstrual cycle in normal weight and overweight/obese females. *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(7):601–4.
301. Salem AM, Latif R, Rafique N. Comparison of adiponectin levels during the menstrual cycle between normal weight and overweight/obese young females. *Physiol Res*. 2019;68(6):939–45.
302. Salem AM, Latif R, Rafique N, Aldawlan MI, Almulla LB, Alghirash DY, et al. Variations of Ghrelin and Obestatin Hormones During the Menstrual Cycle of Women of Different BMIs. *Int J Womens Health*. 2022;14:1297–305.

303. Okudan N, Gökbel H, Uçok K, Baltacı A. Serum leptin concentration and anaerobic performance do not change during the menstrual cycle of young females. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26(4):297-300.
304. Krishnan S, Tryon RR, Horn WF, Welch L, Keim NL. Estradiol, SHBG and leptin interplay with food craving and intake across the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 2016;165:304–12.
305. Carroll JF, Kaiser KA, Franks SF, Deere C, Caffrey JL. Influence of BMI and gender on postprandial hormone responses. *Obesity.* 2007;15(12):2974–83.
306. Habegger KM, Heppner KM, Geary N, Bartness TJ, DiMarchi R, Tschöp MH. The metabolic actions of glucagon revisited. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(12):689–97.
307. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* (1979). 2000;289(5487):2122–5.
308. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2006;361(1471):1219–35.
309. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Born J, Kern W. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int J Obes.* 2008;32(2):275–82.
310. Lutz TA. Effects of amylin on eating and adiposity. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;209:231–50.
311. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Heymsfield SB, Gallagher D, Chu F, et al. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(9):3424–7.
312. Rosenbaum M, Leibel RL. Clinical review 107: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1999;84(6):1784–9.
313. Broberger C, Johansen J, Johansson C, Schalling M, Hökfelt TH, Wilson BD, et al. The neuropeptide Y/agouti gene-related protein (AGRP) brain circuitry in normal, anorectic, and monosodium glutamate-treated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):15043-8.
314. Langhans W, Geary N. Overview of the physiological control of eating. *Forum Nutr.* 2010;63:9–53.

315. Olofsson LE, Pierce AA, Xu AW. Functional requirement of AgRP and NPY neurons in ovarian cycle-dependent regulation of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(37):15932–7.
316. Tachibana A, Yamamoto Y, Noguchi H, Takeda A, Tamura K, Aoki H, et al. Changes in Serum Oxytocin Levels under Physiological and Supraphysiological Gonadal Steroid Hormone Conditions in Women of Reproductive Age: A Preliminary Study. *Nutrients*. 2022;14(24).
317. Hartman-Petrycka M, Witkoś J, Lebedowska A, Błońska-Fajfrowska B. Individual characteristics, including olfactory efficiency, age, body mass index, smoking and the sex hormones status, and food preferences of women in Poland. *PeerJ*. 2022;10:e13538.
318. Toffoletto S, Lanzenberger R, Gingnell M, Sundström-Poromaa I, Comasco E. Emotional and cognitive functional imaging of estrogen and progesterone effects in the female human brain: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;50:28–52.
319. Kamboj SK, Krol KM, Curran HV. A specific association between facial disgust recognition and estradiol levels in naturally cycling women. *PLoS One*. 2015;10(4).
320. Guapo VG, Graeff FG, Zani ACT, Labate CM, dos Reis RM, Del-Ben CM. Effects of sex hormonal levels and phases of the menstrual cycle in the processing of emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(7):1087–94.
321. Kimmig ACS, Bischofberger JA, Birrenbach AD, Drotleff B, Lämmerhofer M, Sundström-Poromaa I, et al. No Evidence for a Role of Oral Contraceptive-Use in Emotion Recognition But Higher Negativity Bias in Early Follicular Women. *Front Behav Neurosci*. 2022;15.
322. Sundström-Poromaa I. The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function. *Vitam Horm*. 2018;107:349–76.
323. Miller S. Hormones and Social Affiliation: Menstrual Cycle Shifts in Progesterone Underlie Women’s Attention to Signs of Social Support. 2011. [disertacija; Dostupno na: [http://purl.flvc.org/fsu/fd/FSU\\_migr\\_etd-2411](http://purl.flvc.org/fsu/fd/FSU_migr_etd-2411)]
324. Hausmann M, Slabbekoorn D, Van Goozen SHM, Cohen-Kettenis PT, Güntürkün O. Sex hormones affect spatial abilities during the menstrual cycle. *Behavioral Neuroscience*. 2000;114(6):1245–50.
325. Arnoni-Bauer Y, Bick A, Raz N, Imbar T, Amos S, Agmon O, et al. Is it me or my hormones? neuroendocrine activation profiles to visual food stimuli across the menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017;102(9):3406–14.
326. Curtis KS, Contreras RJ. Sex differences in electrophysiological and behavioral responses to NaCl taste. *Behavioral Neuroscience*. 2006;120(4):917–24.

327. Curtis KS, Davis LM, Johnson AL, Therrien KL, Contreras RJ. Sex differences in behavioral taste responses to and ingestion of sucrose and NaCl solutions by rats. *Physiol Behav.* 2004;80(5):657–64.
328. Evans SM. The Role of Estradiol and Progesterone in Modulating the Subjective Effects of Stimulants in Humans. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007;15(5):418–26.
329. Little AC. The influence of steroid sex hormones on the cognitive and emotional processing of visual stimuli in humans. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(4):315–28.
330. McCormick CM, Teillon SM. Menstrual cycle variation in spatial ability: Relation to salivary cortisol levels. *Horm Behav.* 2001;39(1):29–38.
331. Šimić N, Santini M. Verbal and spatial functions during different phases of the menstrual cycle. *Psychiatr Danub.* 2012;24(1):73–9.
332. Dan R, Canetti L, Keadan T, Segman R, Weinstock M, Bonne O, et al. Sex differences during emotion processing are dependent on the menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;100:85–95.
333. Bryant M, Truesdale KP, Dye L. Modest changes in dietary intake across the menstrual cycle: implications for food intake research. *British Journal of Nutrition.* 2006;96(5):888–94.
334. Yen JY, Chang SJ, Ko CH, Yen CF, Chen CS, Yeh YC, et al. The high-sweet-fat food craving among women with premenstrual dysphoric disorder: Emotional response, implicit attitude and rewards sensitivity. *Psychoneuroendocrinology.* 2010;35(8):1203–12.
335. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Changes in mood, cognitive performance and appetite in the late luteal and follicular phases of the menstrual cycle in women with and without PMDD (premenstrual dysphoric disorder). *Horm Behav.* 2008;54(1):185–93.
336. Cross GB, Marley J, Miles H, Willson K. Changes in nutrient intake during the menstrual cycle of overweight women with premenstrual syndrome. *British Journal of Nutrition.* 2001;85(4):475–82.
337. Ryan S, Ussher JM, Hawkey A. Managing the premenstrual body: a body mapping study of women’s negotiation of premenstrual food cravings and exercise. *J Eat Disord.* 2021;9(1).
338. Hartman-Petrycka M, Klimacka-Nawrot E, Ziora K, Suchecka W, Gorczyca P, Rojewska K, et al. Sweet, Salty, and Umami Taste Sensitivity and the Hedonic Perception of Taste Sensations in Adolescent Females with Anorexia Nervosa. *Nutrients.* 2022;14(5).
339. Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature.* 2001;413(6852):219–25.

340. Pribitkin E, Rosenthal MD, Cowart BJ. Prevalence and causes of severe taste loss in a chemosensory clinic population. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2003;112(11):971–8.
341. Hoffman HJ, Cruickshanks KJ, Davis B. Perspectives on population-based epidemiological studies of olfactory and taste impairment. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2009. p. 514–30.
342. Williams JA, Bartoshuk LM, Fillingim RB, Dotson CD. Exploring ethnic differences in taste perception. *Chem Senses*. 2016;41(5):449–56.
343. Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurol*. 2008;255(8):1121–6.
344. Ajmani GS, Suh HH, Wroblewski KE, Pinto JM. Smoking and olfactory dysfunction: A systematic literature review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127(8):1753–61.
345. Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of Olfactory Dysfunction: The Skövde Population-Based Study. *Laryngoscope*. 2004;114(4):733–7.
346. Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S, Gouweloos J, de Haan AMJA, Vernooij J, et al. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil Psychol*. 2009;54(4):404–12.
347. Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology*. 2004;42(4):189-94.
348. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Masurkar A, et al. Olfactory identification deficits and increased mortality in the community. *Ann Neurol*. 2015;78(3):401–11.
349. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLoS One*. 2014;9(10).
350. Rahayel S, Frasnelli J, Joubert S. The effect of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease on olfaction: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*. 2012;231(1):60–74.
351. Håkansson K, Konge L, Thomsen SF, Backer V, Von Buchwald C. Sinonasal inflammation in COPD: A systematic review. *European Respiratory Journal*. 2013;42(5):1402–11.
352. Alobid I, Benítez P, Cardelús S, De Borja Callejas F, Lehrer-Coriat E, Pujols L, et al. Oral plus nasal corticosteroids improve smell, nasal congestion, and inflammation in sino-nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2014;124(1):50–6.

353. Schriever VA, Reither N, Gerber J, Iannilli E, Hummel T. Olfactory bulb volume in smokers. *Exp Brain Res*. 2013;225(2):153–7.
354. Hu EA, Toledo E, Diez-Espino J, Estruch R, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Lifestyles and Risk Factors Associated with Adherence to the Mediterranean Diet: A Baseline Assessment of the PREDIMED Trial. *PLoS One*. 2013;8(4).
355. Alkerwi A, Baydarlioglu B, Sauvageot N, Stranges S, Lemmens P, Shivappa N, et al. Smoking status is inversely associated with overall diet quality: Findings from the ORISCAV-LUX study. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1275–82.
356. Ross MacLean R, Cowan A, Vernarelli JA. More to gain: Dietary energy density is related to smoking status in US adults. *BMC Public Health*. 2018;18(1).
357. Lohse T, Rohrmann S, Bopp M, Faeh D. Heavy smoking is more strongly associated with general unhealthy lifestyle than obesity and underweight. *PLoS One*. 2016;11(2).
358. Pepino MY, Mennella JA. Effects of Cigarette Smoking and Family History of Alcoholism on Sweet Taste Perception and Food Cravings in Women. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(11):1891-9.
359. Tomassini S, Cuoghi V, Catalani E, Casini G, Bigiani A. Long-term effects of nicotine on rat fungiform taste buds. *Neuroscience*. 2007;147(3):803–10.
360. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto A, Klein R, Pankratz N, et al. Factors related to fungiform papillae density: The beaver dam offspring study. *Chem Senses*. 2013;38(8):669–77.
361. Pavlos P, Vasilios N, Antonia A, Dimitrios K, Georgios K, Georgios A. Evaluation of young smokers and non-smokers with electrogustometry and contact endoscopy. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2009;9(1).
362. Cohen S, Tyrrell DAJ, Russell MH, Jarvis MJ, Smith AP. Smoking, Alcohol Consumption, and Susceptibility to the Common Cold. *Am J Public Health*. 1993;83(9):1277-83.
363. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA. Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis*. 2008;4(1):12.
364. Wang C, Jiang H, Zhu Y, Guo Y, Gan Y, Tian Q, et al. Association of the Time to First Cigarette and the Prevalence of Chronic Respiratory Diseases in Chinese Elderly Population. *J Epidemiol*. 2022;32(9):415–22.
365. Rad M, Kakoie S, Niliye Brojeni F, Pourdamghan N. Effect of Long-term Smoking on Whole-mouth Salivary Flow Rate and Oral Health. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2010;4(4):110–4.

366. Dyasanoor S, Saddu SC. Association of xerostomia and assessment of salivary flow using modified schirmer test among smokers and healthy individuals: A preliminary study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(1):211–3.
367. Berube L, Duffy VB, Hayes JE, Hoffman HJ, Rawal S. Associations between chronic cigarette smoking and taste function: Results from the 2013–2014 national health and nutrition examination survey. *Physiol Behav*. 2021;240.
368. Fredericksen KE, Samuelsen CL. Neural Representation of Intraoral Olfactory and Gustatory Signals by the Mediodorsal Thalamus in Alert Rats. *Journal of Neuroscience*. 2022;42(43):8136–53.
369. Keast R, Costanzo A, Hartley I. Macronutrient Sensing in the Oral Cavity and Gastrointestinal Tract: Alimentary Tastes. *Nutrients*. 2021;13(2):667.
370. Tatzer E, Schubert MT, Timischl W, Simbruner G. Discrimination of taste and preference for sweet in premature babies. *Early Hum Dev*. 1985;12(1):23–30.
371. Maone TR, Mattes RD, Bernbaum JC, Beauchamp GK. A new method for delivering a taste without fluids to preterm and term infants. *Dev Psychobiol*. 1990;23(2):179–91.
372. Sartor F, Donaldson LF, Markland DA, Loveday H, Jackson MJ, Kubis HP. Taste perception and implicit attitude toward sweet related to body mass index and soft drink supplementation. *Appetite*. 2011;57(1):237–46.
373. Mennella JA, Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. *Pediatrics*. 2005;115(2).
374. Sclafani A. Psychobiology of food preferences. *Int J Obes*. 2001;25:S13–6.
375. Sclafani A. Oral and postoral determinants of food reward. *Physiol Behav*. 2004;81(5):773–9.
376. Han P, Mohebbi M, Seo HS, Hummel T. Sensitivity to sweetness correlates to elevated reward brain responses to sweet and high-fat food odors in young healthy volunteers. *Neuroimage*. 2020;208.
377. Cowart BJ, Young IM, Feldman RS, Lowry LD. Clinical disorders of smell and taste. *Occup Med*. 1997;12(3):465–83.
378. Schwartz MW. Staying slim with insulin in mind. *Science (1979)*. 2000;289(5487):2066–7.

379. Stein LJ, Cowart BJ, Beauchamp GK. The development of salty taste acceptance is related to dietary experience in human infants: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):123.
380. Wise PM, Hansen JL, Reed DR, Breslin PAS. Twin study of the heritability of recognition thresholds for sour and salty taste. *Chem Senses.* 2007;32(8):749–54.
381. Takamata A, Mack GW, Gillen CM, Nadel ER. Sodium appetite, thirst, and body fluid regulation in humans during rehydration without sodium replacement. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 1994;266(5 35-5).
382. Beauchamp GK, Bertino M, Burke D, Engelman K. Experimental sodium depletion and salt taste in normal human volunteers. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1990;51(5):881–9.
383. Bertino M, Beauchamp GK, Engelman K. Increasing dietary salt alters salt taste preference. *Physiol Behav.* 1986;38(2):203–13.
384. Ali A, Duizer L, Foster K, Grigor J, Wei W. Changes in sensory perception of sports drinks when consumed pre, during and post exercise. *Physiol Behav.* 2011;102(5):437–43.
385. Leshem M, Abutbul A, Eilon R. Exercise increases the preference for salt in humans. *Appetite.* 1999;32(2):251–60.
386. Kershaw JC, Mattes RD. Nutrition and taste and smell dysfunction. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2018;4(1):3–10.
387. Griffioen-Roose S, Smeets PAM, Van Den Heuvel E, Boesveldt S, Finlayson G, De Graaf C. Human Protein status modulates brain reward responses to food cues 1-3. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2014;100(1):113–22.
388. Khan MS, Spann RA, Münzberg H, Yu S, Albaugh VL, He Y, et al. Protein appetite at the interface between nutrient sensing and physiological homeostasis. *Nutrients.* 2021;13(11).
389. Fromentin G, Darcel N, Chaumontet C, Marsset-Baglieri A, Nadkarni N, Tomé D. Peripheral and central mechanisms involved in the control of food intake by dietary amino acids and proteins. *Nutr Res Rev.* 2012;25(1):29–39.
390. Journal M, Chaumontet C, Darcel N, Fromentin G, Tomé D. Brain responses to high-protein diets. *Adv Nutr.* 2012;3(3):322-9.
391. Darcel N, Fromentin G, Raybould HE, Gougis S, Gietzen DW, Tome D. Fos-positive neurons are increased in the nucleus of the solitary tract and decreased in the ventromedial hypothalamus and amygdala by a high-protein diet in rats. *J Nutr.* 2005;135(6):1486–90.



392. Faipoux R, Tomé D, Gougis S, Darcel N, Fromentin G. Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. *J Nutr.* 2008;138(6):1172–8.
393. Leidy HJ, Ortinau LC, Douglas SM, Hoertel HA. Beneficial effects of a higher-protein breakfast on the appetitive, hormonal, and neural signals controlling energy intake regulation in overweight/obese, “breakfast-skipping,” late-adolescent girls. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;97(4):677–88.
394. de Bruijn SEM, de Vries YC, de Graaf C, Boesveldt S, Jager G. The reliability and validity of the Macronutrient and Taste Preference Ranking Task: A new method to measure food preferences. *Food Qual Prefer.* 2017;57:32–40.
395. Belza A, Ritz C, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2013;97(5):980–9.
396. Blom WAM, Lluch A, Stafleu A, Vinoy S, Holst JJ, Schaafsma G, et al. Effect of a high-protein breakfast on the postprandial ghrelin response. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2006;83(2):211–20.
397. Laeger T, Henagan TM, Albarado DC, Redman LM, Bray GA, Noland RC, et al. FGF21 is an endocrine signal of protein restriction. *Journal of Clinical Investigation.* 2014;124(9):3913–22.
398. Hill CM, Laeger T, Dehner M, Albarado DC, Clarke B, Wanders D, et al. FGF21 Signals Protein Status to the Brain and Adaptively Regulates Food Choice and Metabolism. *Cell Rep.* 2019;27(10):2934-2947.e3.
399. Sjøberg S, Andersen ES, Dalgaard NB, Jarlhelt I, Hansen NL, Hoffmann N, et al. FGF21, a liver hormone that inhibits alcohol intake in mice, increases in human circulation after acute alcohol ingestion and sustained binge drinking at Oktoberfest. *Mol Metab.* 2018;11:96–103.
400. Sjøberg S, Sandholt CH, Jespersen NZ, Toft U, Madsen AL, von Holstein-Rathlou S, et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metab.* 2017;25(5):1045-1053.e6.
401. Tanaka T, Ngwa JS, Van Rooij FJA, Zillikens MC, Wojczynski MK, Frazier-Wood AC, et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(6):1395–402.
402. Chu AY, Workalemahu T, Paynter NP, Rose LM, Giulianini F, Tanaka T, et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake. *Hum Mol Genet.* 2013;22(9):1895–902.

403. Talukdar S, Owen BM, Song P, Hernandez G, Zhang Y, Zhou Y, et al. FGF21 regulates sweet and alcohol preference. *Cell Metab.* 2016;23(2):344–9.
404. Von Holstein-Rathlou S, Bondurant LD, Peltekian L, Naber MC, Yin TC, Claflin KE, et al. FGF21 mediates endocrine control of simple sugar intake and sweet taste preference by the liver. *Cell Metab.* 2016;23(2):335–43.
405. Larson KR, Chaffin ATB, Goodson ML, Fang Y, Ryan KK. Fibroblast Growth Factor-21 Controls Dietary Protein Intake in Male Mice. *Endocrinology.* 2019;160(5):1069–80.
406. Jensen-Cody SO, Flippo KH, Claflin KE, Yavuz Y, Sapouckey SA, Walters GC, et al. FGF21 Signals to Glutamatergic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus to Suppress Carbohydrate Intake. *Cell Metab.* 2020;32(2):273-286.e6.
407. Boesveldt S, de Graaf K. The differential role of smell and taste for eating behavior. *Perception.* 2017;46(3–4):307–19.
408. Lundström JN, Boesveldt S, Albrecht J. Central processing of the chemical senses: An overview. *ACS Chem Neurosci.* 2011;2(1):5–16.
409. Zohoori FV. Chapter 1: Nutrition and diet. *Monogr Oral Sci.* 2019;28:1–13.
410. Carreiro AL, Dhillon J, Gordon S, Higgins KA, Jacobs AG, McArthur BM, et al. The Macronutrients, Appetite, and Energy Intake. Vol. 36, *Annual Review of Nutrition.* Annual Reviews Inc.; 2016. p. 73–103.
411. Besnard P, Passilly-Degrace P, Khan NA. Taste of fat: A sixth taste modality? *Physiol Rev.* 2015;96(1):151–76.
412. Jaime-Lara RB, Brooks BE, Vizioli C, Chiles M, Nawal N, Ortiz-Figueroa RSE, et al. A systematic review of the biological mediators of fat taste and smell. *Physiol Rev.* 2023 Jan 1;103(1):855-918.
413. Liang LCH, Sakimura J, May D, Breen C, Driggin E, Tepper BJ, et al. Fat discrimination: A phenotype with potential implications for studying fat intake behaviors and obesity. *Physiol Behav.* 2012;105(2):470–5.
414. Stewart JE, Newman LP, Keast RSJ. Oral sensitivity to oleic acid is associated with fat intake and body mass index. *Clinical Nutrition.* 2011;30(6):838–44.
415. Stewart JE, Seimon R V., Otto B, Keast RSJ, Clifton PM, Feinle-Bisset C. Marked differences in gustatory and gastrointestinal sensitivity to oleic acid between lean and obese men. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2011;93(4):703–11.

416. Tucker RM, Edlinger C, Craig BA, Mattes RD. Associations between BMI and fat taste sensitivity in humans. *Chem Senses*. 2014;39(4):349–57.
417. Kindleysides S, Beck KL, Walsh DCI, Henderson L, Jayasinghe SN, Golding M, et al. Fat sensation: Fatty acid taste and olfaction sensitivity and the link with disinhibited eating behaviour. *Nutrients*. 2017;9(8).
418. Tucker RM, Kaiser KA, Parman MA, George BJ, Allison DB, Mattes RD. Comparisons of fatty acid taste detection thresholds in people who are lean vs. overweight or obese: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169583.
419. Fernandez-Garcia JC, Alcaide J, Santiago-Fernandez C, Roca-Rodriguez MM, Aguera Z, Baños R, et al. An increase in visceral fat is associated with a decrease in the taste and olfactory capacity. *PLoS One*. 2017;12(2).
420. Velluzzi F, Deledda A, Onida M, Loviselli A, Crnjar R, Sollai G. Relationship between Olfactory Function and BMI in Normal Weight Healthy Subjects and Patients with Overweight or Obesity. *Nutrients*. 2022;14(6).
421. Palouzier-paulignan B, Lacroix MC, Aimé P, Baly C, Caillol M, Congar P, et al. Olfaction under metabolic influences. *Chem Senses*. 2012;37(9):769–97.
422. Mattes RD. Nutritional implications of the cephalic-phase salivary response. *Appetite*. 2000;34(2):177–83.
423. Smeets PAM, Erkner A, De Graaf C. Cephalic phase responses and appetite. *Nutr Rev*. 2010;68(11):643–55.
424. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: Cephalic phase responses. *Appetite*. 2008;50(2–3):194–206.
425. Mattes RD. Physiologic responses to sensory stimulation by food: Nutritional implications. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(4).
426. Gaillet-Torrent M, Sulmont-Rossé C, Issanchou S, Chabanet C, Chambaron S. Impact of a non-attentively perceived odour on subsequent food choices. *Appetite*. 2014;76:17–22.
427. Stevenson RJ. An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses*. 2009;35(1):3–20.
428. Stroebele N, De Castro JM. Effect of ambience on food intake and food choice. *Nutrition*. 2004;20(9):821–38.

429. Yin W, Hewson L, Linforth R, Taylor M, Fisk ID. Effects of aroma and taste, independently or in combination, on appetite sensation and subsequent food intake. *Appetite*. 2017;114:265–74.
430. Bolhuis DP, Lakemond CMM, de Wijk RA, Luning PA, de Graaf C. Effect of salt intensity in soup on ad libitum intake and on subsequent food choice. *Appetite*. 2012;58(1):48–55.
431. Ruijschop RMAJ, Boelrijk AEM, de Ru JA, De Graaf C, Westerterp-Plantenga MS. Effects of retro-nasal aroma release on satiation. *British Journal of Nutrition*. 2008;99(5):1140–8.
432. Belfort-DeAguiar R, Seo D. Food Cues and Obesity: Overpowering Hormones and Energy Balance Regulation. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):122–9.
433. Boswell RG, Kober H. Food cue reactivity and craving predict eating and weight gain: A meta-analytic review. *Obesity Reviews*. 2016;17(2):159–77.
434. Coelho JS, Polivy J, Peter Herman C, Pliner P. Wake up and smell the cookies. Effects of olfactory food-cue exposure in restrained and unrestrained eaters. *Appetite*. 2009;52(2):517–20.
435. Ferriday D, Brunstrom JM. I just can't help myself: Effects of food-cue exposure in overweight and lean individuals. *Int J Obes*. 2011;35(1):142–9.
436. Proserpio C, Invitti C, Boesveldt S, Pasqualinotto L, Laureati M, Cattaneo C, et al. Ambient odor exposure affects food intake and sensory specific appetite in obese women. *Front Psychol*. 2019;10.
437. Stafford LD, Whittle A. Obese individuals have higher preference and sensitivity to odor of chocolate. *Chem Senses*. 2015;40(4):279–84.
438. Guild AA. Olfactory Acuity in Normal and Obese Human Subjects: Diurnal Variations and the Effect of D-Amphetamine Sulphate. *J Laryngol Otol*. 1956;70(7):408–14.
439. Stafford LD, Welbeck K. High hunger state increases olfactory sensitivity to neutral but not food odors. *Chem Senses*. 2011;36(2):189–98.
440. Obrebowski A, Obrebowska-Karsznia Z, Gawliński M. Smell and taste in children with simple obesity. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000;55(3):191–6.
441. Besser G, Erlacher B, Aydinkoc-tuzcu K, Liu DT, Pablik E, Niebauer V, et al. Body-mass-index associated differences in ortho-and retronasal olfactory function and the individual significance of olfaction in health and disease. *J Clin Med*. 2020;9(2).
442. Han P, Roitzsch C, Horstmann A, Pössel M, Hummel T. Increased Brain Reward Responsivity to Food-Related Odors in Obesity. *Obesity*. 2021;29(7):1138–45.

443. Julliard AK, Al Koborssy D, Fadool DA, Palouzier-Paulignan B. Nutrient sensing: Another chemosensitivity of the olfactory system. *Front Physiol.* 2017;8:468.
444. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707–9.
445. Kawai K, Sugimoto K, Nakashima K, Miura H, Ninomiya Y. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(20):11044–9.
446. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, Miura H, Hino A, Koyano K, et al. Leptin Modulates Behavioral Responses to Sweet Substances by Influencing Peripheral Taste Structures. *Endocrinology.* 2004;145(2):839–47.
447. Getchell T V., Kwong K, Saunders CP, Stromberg AJ, Getchell ML. Leptin regulates olfactory-mediated behavior in ob/ob mice. *Physiol Behav.* 2006;87(5):848–56.
448. Horio N, Jyotaki M, Yoshida R, Sanematsu K, Shigemura N, Ninomiya Y. New frontiers in gut nutrient sensor research: Nutrient sensors in the gastrointestinal tract: Modulation of sweet taste sensitivity by leptin. *J Pharmacol Sci.* 2010;112(1):8–12.
449. Tucker KR, Godbey SJ, Thiebaud N, Fadool DA. Olfactory ability and object memory in three mouse models of varying body weight, metabolic hormones, and adiposity. *Physiol Behav.* 2012;107(3):424–32.
450. Lacroix MC, Caillol M, Durieux D, Monnerie R, Grebert D, Pellerin L, et al. Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors. *Chem Senses.* 2015;40(8):537–56.
451. Fardone E, Celen AB, Schreiter NA, Thiebaud N, Cooper ML, Fadool DA. Loss of odor-induced c-Fos expression of juxtglomerular activity following maintenance of mice on fatty diets. *J Bioenerg Biomembr.* 2019;51(1):3–13.
452. Boone MH, Liang-Guallpa J, Krashes MJ. Examining the role of olfaction in dietary choice. *Cell Rep.* 2021;34(7).
453. Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Zulet MA, Santos JL, Martinez JA, et al. Associations between olfactory pathway gene methylation marks, obesity features and dietary intakes. *Genes Nutr.* 2019;14(1).
454. Ng SF, Lin RCY, Maloney CA, Youngson NA, Owens JA, Morris MJ. Paternal high-fat diet consumption induces common changes in the transcriptomes of retroperitoneal adipose and pancreatic islet tissues in female rat offspring. *FASEB Journal.* 2014;28(4):1830–41.
455. Bertoli S. Taste sensitivity, nutritional status and metabolic syndrome: Implication in weight loss dietary interventions. *World J Diabetes.* 2014;5(5):717.

456. Scruggs DM, Buffington C, Cowan GSM. Taste Acuity of the Morbidly Obese before and after Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery: Including Laparoscopy and Allied Care*. 1994;4(1):24–8.
457. Proserpio C, Laureati M, Bertoli S, Battezzati A, Pagliarini E. Determinants of obesity in Italian adults: The role of taste sensitivity, food liking, and food neophobia. *Chem Senses*. 2016;41(2):169–76.
458. Pasquet P, Frelut ML, Simmen B, Hladik CM, Monneuse MO. Taste perception in massively obese and in non-obese adolescents. *International Journal of Pediatric Obesity*. 2007;2(4):242–8.
459. Frijters JE, Rasmussen-Conrad EL. Sensory discrimination, intensity perception, and affective judgment of sucrose-sweetness in the overweight. *J Gen Psychol*. 1982;107:233–47.
460. Astrup A. Healthy lifestyles in Europe: prevention of obesity and type II diabetes by diet and physical activity. *Public Health Nutr*. 2001;4(2b):499–515.
461. Cox DN, Hendrie GA, Carty D. Sensitivity, hedonics and preferences for basic tastes and fat amongst adults and children of differing weight status: A comprehensive review. *Food Qual Prefer*. 2016;48:359–67.
462. Malcolm R, O’Neil PM, Hirsch AA, Currey HS, Moskowitz G. Taste hedonics and thresholds in obesity. *Int J Obes*. 1980;4(3):203–12.
463. Lee J, Tucker R, Tan S, Running C, Jones J, Mattes R. Nutritional implications of taste and smell dysfunction. In: Doty R.L., editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*. New York: John Wiley & Sons, Inc; 2015. p. 829–64.
464. de Graaf C. Sensory responses, food intake and obesity . In: Mela DJ, editor. *Food, Diet and Obesity*. Woodhead Publishing; 2005. p. 137–59.
465. Mela DJ, Sacchetti DA. Sensory preferences for fats: Relationships with diet and body composition. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1991;53(4):908–15.
466. Drewnowski A. Sensory Preferences for Fat and Sugar in Adolescence and Adult Life. *Ann N Y Acad Sci*. 1989;561(1):243–50.
467. Pangborn RM, Bos KEO, Stern JS. Dietary fat intake and taste responses to fat in milk by under-, normal, and overweight women. *Appetite*. 1985;6(1):25–40.
468. Warwick ZS, Schiffman SS. Sensory evaluations of fat-sucrose and fat-salt mixtures: Relationship to age and weight status. *Physiol Behav*. 1990;48(5):633–6.

469. Salbe AD, DelParigi A, Pratley RE, Drewnowski A, Tataranni PA. Taste preferences and body weight changes in an obesity-prone population. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):372–8.
470. Burge JC, Schaumburg JZ, Choban PS, Disilvestro RA, Flancbaum L. Changes in Patients' Taste Acuity after Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity. *J Am Diet Assoc.* 1995;95(6):666–70.
471. Miras AD, Le Roux CW. Bariatric surgery and taste: Novel mechanisms of weight loss. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26(2):140–5.
472. Melis M, Pintus S, Mastinu M, Fantola G, Moroni R, Pepino MY, et al. Changes of taste, smell and eating behavior in patients undergoing bariatric surgery: Associations with prop phenotypes and polymorphisms in the odorant-binding protein OBPIIa and CD36 receptor genes. *Nutrients.* 2021;13(1):1–22.
473. Richardson BE, Vanderwoude EA, Sudan R, Leopold DA, Thompson JS. Gastric bypass does not influence olfactory function in obese patients. *Obes Surg.* 2012;22(2):283–6.
474. Sauer H, Ohla K, Dammann D, Teufel M, Zipfel S, Enck P, et al. Changes in Gustatory Function and Taste Preference Following Weight Loss. *Journal of Pediatrics.* 2017;182:120–6.
475. Umabiki M, Tsuzaki K, Kotani K, Nagai N, Sano Y, Matsuoka Y, et al. The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2010;220(4):267–71.
476. Ahmed K, Penney N, Darzi A, Purkayastha S. Taste Changes after Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg.* 2018;28(10):3321–32.
477. Drewnowski A, Brunzell JD, Sande K, Iverius PH, Greenwood MRC. Sweet tooth reconsidered: Taste responsiveness in human obesity. *Physiol Behav.* 1985;35(4):617–22.
478. Koršić M, Fišter K, Ivanković D, Jelčić J. Visceral obesity. *Lijec Vjesn.* 2011;133(7–8):0–0.
479. Douglas Braymer H, Zachary H, Schreiber AL, Primeaux SD. Lingual CD36 and nutritional status differentially regulate fat preference in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Physiol Behav.* 2017;174:120–7.
480. Thanos PK, Robison LS, Robinson JK, Michaelides M, Wang GJ, Volkow ND. Obese rats with deficient leptin signaling exhibit heightened sensitivity to olfactory food cues. *Synapse.* 2013;67(4):171–8.
481. Costanzo A, Nowson C, Orellana L, Bolhuis D, Duesing K, Keast R. Effect of dietary fat intake and genetics on fat taste sensitivity: A co-twin randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(5):683–94.

482. Bricio-Barrios JA, Toro-Equihua M Del, Huerta M, Ríos-Silva M, Cárdenas Y, López M, et al. Oral fatty acid taste sensitivity in healthy young individuals of both sexes is related to body mass index and soluble CD36 serum levels. *Nutr Hosp.* 2019;36(5):1133-1138.
483. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37:1127–42.
484. Bartoshuk L, Duffy V. Taste and smell in aging . In: Masoro E, editor. *Handbook of physiology.* New York: Oxford University Press; 1995. p. 363–75.
485. Thorstensson B, Hugoson A. Prevalence of some oral complaints and their relation to oral health variables in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* 1996;54(4):257–62.
486. Temmel AFP, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2002;128(6):635–41.
487. Jafek BW, Hartman D, Eller PM, Johnson EW, Strahan RC, Moran DT. Postviral Olfactory Dysfunction. 1990;4(3):91–100.
488. Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology.* 1994;32(3):113–8.
489. Schwob JE, Saha S, Youngentob SL, Jubelt B. Intranasal inoculation with the olfactory bulb line variant of mouse hepatitis virus causes extensive destruction of the olfactory bulb and accelerated turnover of neurons in the olfactory epithelium of mice. *Chem Senses.* 2001;26(8):937–52.
490. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: Pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1071–7.
491. Valsamidis K, Printza A, Constantinidis J, Triaridis S. The impact of olfactory Dysfunction on the psychological status and quality of life of patients with nasal obstruction and septal deviation. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020;24(2):E237–46.
492. Goodspeed RB, Gent JF, Catalanotto FA. Chemosensory dysfunction: Clinical evaluation results from a taste and smell clinic. *Postgrad Med.* 1987;81(1).
493. Deems DA, Doty RL, Settle RG, Moore-Gillon V, Shaman P, Mester AF, et al. Smell and Taste Disorders, A Study of 750 Patients From the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117(5):519–28.
494. Just T, Steiner S, Strenger T, Pau HW. Changes of Oral Trigeminal Sensitivity in Patients After Middle Ear Surgery. *Laryngoscope.* 2007;117(9):1636–40.



495. Bull TR. Taste and the chorda tympani. *J Laryngol Otol*. 1965;79(6):479–93.
496. Bartoshuk LM, Duffy VB, Reed D, Williams A. Supertasting, earaches and head injury: Genetics and pathology alter our taste worlds. *Neurosci Biobehav Rev*. 1996;20(1):79–87.
497. Constanzo R, Zasler N. Head trauma . In: Getchell T, Doty R, Bartoshuk L, et al, editors. *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press; 1991. p. 711–30.
498. Landis BN, Beutner D, Frasnelli J, Hüttenbrink KB, Hummel T. Gustatory function in chronic inflammatory middle ear diseases. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1124–7.
499. Hong SC, Leopold DA, Oliverio PJ, Benson ML, Mellits D, Quaskey SA, et al. Relation between CT scan findings and human sense of smell. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(2):183–6.
500. Schechter PJ, Henkin RI. Abnormalities of taste and smell after head trauma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37(7):802–10.
501. Ogawa T, Rutka J. Olfactory dysfunction in head injured workers. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement*. 1999;(540):50–7.
502. Leopold D. Distortion of olfactory perception: Diagnosis and treatment. *Chem Senses*. 2002;27(7):611–5.
503. Deems R, Friedman M, Friedman L, et al. Clinical manifestations of olfactory and gustatory disorders associated with hepatic and renal disease. In: Getchell T, Doty R, Bartoshuk L, et al, editors. *Smell and taste in health and disease*. New York: Raven Press; 1991. p. 805–16.
504. Kventon J, Bartoshuk L. Taste. In: Bailey B, Pillsbury H, Newlands S, editors. *Head and Neck Surgery—Otolaryngology*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 509–20.
505. Roura E, Foster S, Winklebach A, Navarro M, Thomas W, Campbell K, et al. Taste and Hypertension in Humans: Targeting Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des*. 2016;22(15):2290–305.
506. Mattes RD. Salt taste and hypertension: A critical review of the literature. *J Chronic Dis*. 1984;37(3):195–208.
507. Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2):692S-697S.
508. Mattes RD, Westby E, De Cabo R, Falkner B. Dietary Compliance Among Salt-Sensitive and Salt-Insensitive Normotensive Adults. *Am J Med Sci*. 1999;317(5):287.
509. Kirsten VR, Wagner MB. Salt taste sensitivity thresholds in adolescents: Are there any relationships with body composition and blood pressure levels? *Appetite*. 2014;81:89–92.

510. Doty RL, Philip S, Reddy K, Kerr KL. Influences of antihypertensive and antihyperlipidemic drugs on the senses of taste and smell: A review. *J Hypertens.* 2003;21(10):1805–13.
511. McConnell RJ, Menendez CE, Smith FR, Henkin RI, Rivlin RS. Defects of taste and smell in patients with hypothyroidism. *Am J Med.* 1975;59(3):354–64.
512. Deniz F, Ay SA, Salihoglu M, Kurt O, Baskoy K, Altundag A, et al. Thyroid hormone replacement therapy improves olfaction and taste sensitivity in primary hypothyroid patients: A prospective randomised clinical trial. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes.* 2016;124(9):562–7.
513. Bhatia S, Sircar S, Ghorai BK. Taste disorder in hypo and hyperthyroidism. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1991;35(3):152-8.
514. Settle R. The chemical senses in diabetes mellitus . In: Getchell T, Bartoshuk L, Doty RL, Snow J, Eds. *Smell and Taste and Disease.* New York: Raven Press; 1991. p. 829—843.
515. Altundag A, Ay SA, Hira S, Salihoglu M, Baskoy K, Deniz F, et al. Olfactory and gustatory functions in patients with non-complicated type 1 diabetes mellitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2017;274(6):2621–7.
516. Naka A, Riedl M, Luger A, Hummel T, Mueller CA. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2010;267(4):547–50.
517. ABBASI AA. Diabetes : Diagnosis, and therapeutic significance of taste impairment. *Geriatrics.* 1981;36:73–8.
518. Le Floch JP, Le Lievre G, Sadoun J, Perlemuter L, Peynegre R, Hazard J. Taste impairment and related factors in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 1989;12(3):173–8.
519. Le Floch JP, Le Lievre G, Labroue M, Paul M, Peynegre R, Perlemuter L. Smell dysfunction and related factors in diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993;16(6):934–7.
520. Raff AC, Lieu S, Melamed ML, Quan Z, Ponda M, Meyer TW, et al. Relationship of Impaired Olfactory Function in ESRD to Malnutrition and Retained Uremic Molecules. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008;52(1):102–10.
521. Yusuf T, Raji YR, Daniel A, Bamidele OT, Fasunla AJ, Lasisi OA. Effect of Chronic Kidney Disease on Olfactory Function: A Case–Control Study. *Ear Nose Throat J.* 2023;102(3):188-192.

522. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, Tanner CM, Popper J, Masaki K, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008;63(2):167–73.
523. Doty RL, Reyes PF, Gregor T. Presence of both odor identification and detection deficits in Alzheimer's disease. *Brain Res Bull*. 1987;18(5):597–600.
524. Hutton JL, Baracos VE, Wismer W V. Chemosensory Dysfunction Is a Primary Factor in the Evolution of Declining Nutritional Status and Quality of Life in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(2):156–65.
525. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(8):1081–7.
526. Boer CC, Correa MEP, Miranda ECM, De Souza CA. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):705–11.
527. Bovio G, Montagna G, Bariani C, Baiardi P. Upper gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer: Relationship to nutritional and performance status. *Supportive Care in Cancer*. 2009;17(10):1317–24.
528. Trant AS, Serin J, Douglass HO. Is taste related to anorexia in cancer patients? *American Journal of Clinical Nutrition*. 1982;36(1):45–58.
529. Carson JA, Gormican A. Taste acuity and food attitudes of selected patients with cancer. *J Am Diet Assoc*. 1977;70(4):361–5.
530. Boltong A, Aranda S, Keast R, Wynne R, Francis PA, Chirgwin J, et al. A prospective cohort study of the effects of adjuvant breast cancer chemotherapy on taste function, food liking, appetite and associated nutritional outcomes. *PLoS One*. 2014;9(7).
531. Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Eda M, et al. Taste dysfunction in patients receiving radiotherapy. *Head Neck*. 2006;28(6):508–16.
532. Yamashita H, Nakagawa K, Nakamura N, Abe K, Asakage T, Ohmoto M, et al. {A figure is presented}Relation between acute and late irradiation impairment of four basic tastes and irradiated tongue volume in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(5):1422–9.
533. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW. Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res*. 2006;85(7):608–11.

534. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P. Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(5):389–98.
535. de Vries YC, Winkels RM, van den Berg MMGA, de Graaf C, Kelfkens CS, de Kruif JTCM, et al. Altered food preferences and chemosensory perception during chemotherapy in breast cancer patients: A longitudinal comparison with healthy controls. *Food Qual Prefer*. 2018;63:135–43.
536. Walliczek-Dworschak U, Gudziol V, Mitzschke C, Froehner M, Hummel T. Testicular cancer patients undergoing cisplatin based chemotherapy exhibit temporary olfactory threshold scores changes. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(7):2813–8.
537. Bernhardson BM, Tishelman C, Rutqvist LE. Chemosensory Changes Experienced by Patients Undergoing Cancer Chemotherapy: A Qualitative Interview Study. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(4):403–12.
538. Corwin J, Loury M, Gilbert AN. Workplace, age, and sex as mediators of olfactory function: Data from the national geographic smell survey. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*. 1995;50 B(4):P179–86.
539. Mascagni P, Consonni D, Bregante G, Chiappino G, Toffoletto F. Olfactory function in workers exposed to moderate airborne cadmium levels. *Neurotoxicology*. 2003;24(4–5):717–24.
540. Zang Y, Han P, Burghardt S, Knaapila A, Schriever V, Hummel T. Influence of olfactory dysfunction on the perception of food. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(10):2811–7.
541. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: Epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):10–5.
542. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
543. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020;323(15):1488–94.
544. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *J Med Virol*. 2020;92(7):797–806.
545. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272–7.

546. Riel D Van, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: A shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *Journal of Pathology*. 2015;235(2):277–87.
547. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–61.
548. Cecchetto C, Di Pizio A, Genovese F, Calcinoni O, Macchi A, Dunkel A, et al. Assessing the extent and timing of chemosensory impairments during COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2021;11(1).
549. Cavazzana A, Larsson M, Münch M, Hähner A, Hummel T. Postinfectious olfactory loss: A retrospective study on 791 patients. *Laryngoscope*. 2018;128(1):10–5.
550. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*. 2020;58(5):1–7.
551. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1037–40.
552. Joffily L, Ungierowicz A, David AG, Melo B, Brito CLT, Mello L, et al. The close relationship between sudden loss of smell and COVID-19. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(5):632–8.
553. Gudziol H, Kirschstein T, Pletz MW, Weis S, Guntinas-Lichius O, Bitter T, et al. High prevalence of long-term olfactory dysfunction confirmed by olfactory testing after a community COVID-19 outbreak. *HNO*. 2022;70(3):224–31.
554. Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ, Hyer M, Mace JC, Smith TL, et al. A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(10):1144–50.
555. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
556. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1102–6.
557. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272–7.

558. Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379–93.
559. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264–75.
560. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*. 2005;202(3):415–24.
561. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(6):552–5.
562. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *J Med Virol*. 2020;92(4):455–9.
563. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514–23.
564. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO Journal*. 2005;24(8):1634–43.
565. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6(1).
566. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible use of phytochemicals for recovery from covid-19-induced anosmia and ageusia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
567. 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(1):39–52.
568. Croy I, Lange K, Krone F, Negoias S, Seo HS, Hummel T. Comparison between odor thresholds for phenyl ethyl alcohol and butanol. *Chem Senses*. 2009;34(6):523–7.
569. Webb J, Bolhuis DP, Cicerale S, Hayes JE, Keast R. The Relationships Between Common Measurements of Taste Function. *Chemosens Percept*. 2015;8(1):11–8.
570. Smutzer G, Lam S, Hastings L, Desai H, Abarintos RA, Sobel M, et al. A test for measuring gustatory function. *Laryngoscope*. 2008;118(8):1411–6.

571. Rawal S, Hoffman HJ, Honda M, Huedo-Medina TB, Duffy VB. The Taste and Smell Protocol in the 2011–2014 US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES): Test–Retest Reliability and Validity Testing. *Chemosens Percept*. 2015;8(3):138–48.
572. Reed DR, Zhu G, Breslin PAS, Duke FF, Henders AK, Campbell MJ, et al. The perception of quinine taste intensity is associated with common genetic variants in a bitter receptor cluster on chromosome 12. *Hum Mol Genet*. 2010;19(21):4278–85.
573. Azoulay A, Garzon P, Eisenberg MJ. Comparison of the mineral content of tap water and bottled waters. *J Gen Intern Med*. 2001;16(3):168–75.
574. Green BG, Dalton P, Cowart B, Shaffer G, Rankin K, Higgins J. Evaluating the “labeled magnitude scale” for measuring sensations of taste and smell. *Chem Senses*. 1996;21(3):323–34.
575. Green BG, Shaffer GS, Gilmore MM. Derivation and evaluation of a semantic scale of oral sensation magnitude with apparent ratio properties. *Chem Senses*. 1993;18(6):683–702.
576. Schutz HG, Cardello A V. A labeled affective magnitude (LAM) scale for assessing food liking/disliking. *J Sens Stud*. 2001;16(2):117–59.
577. Leiva RA, Bouchard TP, Abdullah SH, Ecochard R. Urinary Luteinizing Hormone Tests: Which Concentration Threshold Best Predicts Ovulation? *Front Public Health*. 2017;5.
578. Erdfelder E, Faul F, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009;41(4):1149–60.
579. Pletzer B, Crone JS, Kronbichler M, Kerschbaum H. Menstrual Cycle and Hormonal Contraceptive-Dependent Changes in Intrinsic Connectivity of Resting-State Brain Networks Correspond to Behavioral Changes Due to Hormonal Status. *Brain Connect*. 2016;6(7):572–85.
580. Hummel T, Gollisch R, Wildt G, Kobal G. Changes in olfactory perception during the menstrual cycle. *Experientia*. 1991;47(7):712–5.
581. Pause BM, Sojka B, Krauel K, Fehm-Wolfsdorf G, Ferstl R. Olfactory information processing during the course of the menstrual cycle. *Biol Psychol*. 1996;44(1):31–54.
582. Vierling JS, Rock J. Variations in olfactory sensitivity to exaltolide during the menstrual cycle. *J Appl Physiol*. 1967;22(2):311–5.
583. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzmán R. Correlation between cytological characteristics of the nasal epithelium and the menstrual cycle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129(4):460–3.
584. Renfro KJ, Hoffmann H. The relationship between oral contraceptive use and sensitivity to olfactory stimuli. *Horm Behav*. 2013;63(3):491–6.

585. Henkin RI. Sensory changes during the menstrual cycle. In: Ferin M, Halberg F, Richard RM, Vandewiele RL, editors. *Biorhythms and human reproduction*. New York: Wiley; 1975. p. 277–85.
586. Köster E. Olfactory sensitivity and the menstrual cycle. *Olfactologia*. 1968;57–64.
587. SCHNEIDER RA, WOLF S. Olfactory perception thresholds for citral utilizing a new type olfactorium. *J Appl Physiol*. 1955;8(3):337–42.
588. Moriyama M, Kurahashi T. Human olfactory contrast accompanies the menstrual cycle. *Chem Senses*. 2000;(25):216.
589. Amoore JE. Evidence for the chemical olfactory code in man. *Ann N Y Acad Sci*. 1974;237(1):137–43.
590. Herberhold C, Genkin H, Brändle L, Leitner H, Wöllmer W. Olfactory threshold and hormone levels during the human menstrual cycle. In: Breipohl W, editor. *Olfaction and endocrine regulation*. London: IRL Press; 1982. p. 343–51.
591. Filsinger E, Monte W. Sex history, menstrual cycle, and psychophysical ratings of alpha androstenone, a possible human sex pheromone. *J Sex Res*. 1986;22(2):243–8.
592. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the “Sniffin” Sticks including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(3):237–43.
593. Kanamura S, Takashima Y. Effect of the menstrual cycle on olfactory sensitivity. *Chem Senses*. 1991;(16):202–3.
594. Genazzani AR, Lemarchand-Béraud T, Aubert ML, Felber JP, Muller A, Lavanchy M, et al. Pattern of plasma acth, hgh, and cortisol during menstrual cycle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1975;41(3):431–7.
595. Doty RL. Reproductive endocrine influences upon olfactory perception - A current perspective. *J Chem Ecol*. 1986;12(2):497–511.
596. Rusak B, Zucker I. Neural regulation of circadian rhythms. *Physiol Rev*. 1979;59(3):449–526.
597. Bourne G, Zuckerman S. Changes in the adrenals in relation to the normal and artificial threshold oestrous cycle in the rat. *J Endocrinol*. 1940;2(2):283–310.
598. Bourne G, Zuckerman S. The influence of the adrenals on cyclical changes in the accessory reproductive organs of female rats. *J Endocrinol*. 1941;268–82.



599. Lundström JN, McClintock MK, Olsson MJ. Effects of reproductive state on olfactory sensitivity suggest odor specificity. *Biol Psychol.* 2006;71(3):244–7.
600. Grammer K, Fink B, Neave N. Human pheromones and sexual attraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;118(2):135–42.
601. Wedekind C, Seebeck T, Bettens F, Paepke AJ. MHC-Dependent Mate Preferences in Humans. *Proc Biol Sci.* 1995;260(1359):245–9.
602. Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: Psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav.* 1978;20(2):175–85.
603. Dahir NS, Calder AN, McKinley BJ, Liu Y, Gilbertson TA. Sex differences in fat taste responsiveness are modulated by estradiol. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(3):566–80.
604. Almey A, Milner TA, Brake WG. Estrogen receptors in the central nervous system and their implication for dopamine-dependent cognition in females. *Horm Behav.* 2015;74:125–38.
605. Jayasinghe SN, Kruger R, Walsh DCI, Cao G, Rivers S, Richter M, et al. Is sweet taste perception associated with sweet food liking and intake? *Nutrients.* 2017;9(7).
606. Kuga M, Ikeda M, Suzuki K. Gustatory changes associated with the menstrual cycle. *Physiol Behav.* 1999;66(2):317–22.
607. Alves B, Ibuki F, Gonçalves AS, Teixeira MJ, De Siqueira SRDT. Influence of Sexual Hormones on Neural Orofacial Perception. *Pain Med.* 2017;18(8):1549–1556.
608. Weizenbaum F, Benson B, Solomon L, Brehony K. Relationship among reproductive variables, sucrose taste reactivity and feeding behavior in humans. *Physiol Behav.* 1980;24(6):1053–6.
609. Dye L, Blundell JE. Menstrual cycle and appetite control: Implications for weight regulation. *Human Reproduction.* 1997;12(6):1142–51.
610. Fong AKH, Kretsch MJ. Changes in dietary intake, urinary nitrogen, and urinary volume across the menstrual cycle. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1993;57(1):43–6.
611. Pelchat ML. Food cravings in young and elderly adults. *Appetite.* 1997;28(2):103–13.
612. Rozin P, Levine E, Stoess C. Chocolate craving and liking. *Appetite.* 1991;17(3):199–212.
613. Zellner DA, Garriga-Trillo A, Rohm E, Centeno S, Parker S. Food liking and craving: A cross-cultural approach. *Appetite.* 1999;33(1):61–70.

614. Tomelleri R, Grunewald KK. Menstrual cycle and food cravings in young college women. *J Am Diet Assoc.* 1987;311–5.
615. Zellner DA, Garriga-Trillo A, Centeno S, Wadsworth E. Chocolate craving and the menstrual cycle. *Appetite.* 2004;42(1):119–21.
616. Corsica JA, Spring BJ. Carbohydrate craving: A double-blind, placebo-controlled test of the self-medication hypothesis. *Eat Behav.* 2008;9(4):447–54.
617. Sayegh R. The Effect of a Carbohydrate-Rich Beverage on Mood, Appetite, and Cognitive Function in Women With Premenstrual Syndrome. *Obstetrics & Gynecology.* 1995;86(4):520–8.
618. Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: Evidence for opioid involvement. *Physiol Behav.* 1992;51(2):371–9.
619. Stratford JM, Curtis KS, Contreras RJ. Linoleic acid increases chorda tympani nerve responses to and behavioral preferences for monosodium glutamate by male and female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(3).
620. Di Lorenzo PM, Monroe S. Taste responses in the parabrachial pons of ovariectomized rats. *Brain Res Bull.* 1990;25(5):741–8.
621. Di Lorenzo PM, Monroe S. Taste responses in the parabrachial pons of male, female and pregnant rats. *Brain Res Bull.* 1989;23(3):219–27.
622. Verhagen J V., Giza BK, Scott TR. Effect of amiloride on gustatory responses in the ventroposteromedial nucleus of the thalamus in rats. *J Neurophysiol.* 2005;93(1):157–66.
623. Faas MM, Melgert BN, De Vos P. A brief review on how pregnancy and sex hormones interfere with taste and food intake. *Chemosens Percept.* 2010;3(1):51–6.
624. Iatridi V, Armitage RM, Yeomans MR, Hayes JE. Effects of sweet-liking on body composition depend on age and lifestyle: A challenge to the simple sweet-liking—obesity hypothesis. *Nutrients.* 2020;12(9):1–21.
625. Wenner MM, Stachenfeld NS. Blood pressure and water regulation: Understanding sex hormone effects within and between men and women. *J Physiol.* 2012;590(23):5949–61.
626. Frye CA, Demolar GL. Menstrual cycle and sex differences influence salt preference. *Physiol Behav.* 1994;55(1):193–7.
627. Chaves DE. Changes in Taste and Food Intake during the Menstrual Cycle. *J Nutr Food Sci.* 2015;05(04).

628. Shin YK, Martin B, Kim W, White CM, Ji S, Sun Y, et al. Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsivity to salty (NaCl) and sour (Citric Acid) tastants. *PLoS One*. 2010;5(9):1–13.
629. Chaves DE. Changes in Taste and Food Intake during the Menstrual Cycle. *J Nutr Food Sci*. 2015;05(04).
630. Tucci SA, Murphy LE, Boyland EJ, Dye L, Halford JCG. Oral contraceptive effects on food choice during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. A laboratory based study. *Appetite*. 2010;55(3):388–92.
631. Burton-Freeman B, Davis PA, Schneeman BO. Interaction of fat availability and sex on postprandial satiety and cholecystokinin after mixed-food meals. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(5):1207–14.
632. Pohle-Krauzza RJ, Carey KH, Pelkman CL. Dietary restraint and menstrual cycle phase modulated l-phenylalanine-induced satiety. *Physiol Behav*. 2008;93(4–5):851–61.
633. Gong EJ, Garrel D, Calloway DH. Menstrual cycle and voluntary food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(2):252–8.
634. Lyons PM, Truswell AS, Mira M, Vizzard J, Abraham SF. Reduction of food intake in the ovulatory phase of the menstrual cycle. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(6):1164–8.
635. Rock CL, Gorenflo DW, Drewnowski A, Demitrack MA. Nutritional characteristics, eating pathology, and hormonal status in young women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1996;64(4):566–71.
636. Czaja JA. Ovarian influences on primate food intake: Assessment of progesterone actions. *Physiol Behav*. 1978;21(6):923–8.
637. Czaja JA. Food rejection by female rhesus monkeys during the menstrual cycle and early pregnancy. *Physiol Behav*. 1975;14(5):579–87.
638. Bielert C, Busse C. Influences of ovarian hormones on the food intake and feeding of captive and wild female chacma baboons (*Papio ursinus*). *Physiol Behav*. 1983;30(1):103–11.
639. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
640. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2392–404.

641. Czaja JA, Goy RW. Ovarian hormones and food intake in female guinea pigs and rhesus monkeys. *Horm Behav.* 1975;6(4):329–49.
642. van Vugt DA. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. *Hum Reprod Update.* 2009;16(3):276–92.
643. Li ETS, Tsang LBY, Lui SSH. Menstrual cycle and voluntary food intake in young Chinese women. *Appetite.* 1999;33(1):109–18.
644. Fletcher ML, Ogg MC, Lu L, Ogg RJ, Boughter JD. Overlapping representation of primary tastes in a defined region of the gustatory cortex. *J Neurosci.* 2017;37(32):7595–605.
645. De Araujo IET, Rolls ET, Kringelbach ML, McGlone F, Phillips N. Taste-olfactory convergence, and the representation of the pleasantness of flavour, in the human brain. *Eur J Neurosci.* 2003;18(7):2059–68.
646. Maier JX. Single-neuron responses to intraoral delivery of odor solutions in primary olfactory and gustatory cortex. *J Neurophysiol.* 2017;117(3):1293–304.
647. Lorenzo PMD. Neural Coding of Food Is a Multisensory, Sensorimotor Function. *Nutrients.* 2021;13(2):398.
648. Alonso-Alonso M, Ziemke F, Magkos F, Barrios FA, Brinkoetter M, Boyd I, et al. Brain responses to food images during the early and late follicular phase of the menstrual cycle in healthy young women: Relation to fasting and feeding. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):377–84.
649. Pletzer B, Kronbichler M, Aichhorn M, Bergmann J, Ladurner G, Kerschbaum HH. Menstrual cycle and hormonal contraceptive use modulate human brain structure. *Brain Res.* 2010;1348:55–62.
650. Protopopescu X, Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, et al. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus.* 2008;18(10):985–8.
651. De Silva A, Salem V, Matthews PM, Dhillon WS. The use of functional MRI to study appetite control in the CNS. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:764017.
652. Neary MT, Batterham RL. Gaining new insights into food reward with functional neuroimaging. *Frontiers in Eating and Weight Regulation.* 2009;63:152–63.
653. van der Laan LN, de Ridder DTD, Viergever MA, Smeets PAM. The first taste is always with the eyes: A meta-analysis on the neural correlates of processing visual food cues. *Neuroimage.* 2011;55(1):296–303.
654. Stice E, Dagher A. Genetic variation in dopaminergic reward in humans. *Frontiers in Eating and Weight Regulation.* 2009;63:176–85.

655. Stice E, Spoor S, Bohon C, Small DM. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science*. 2008;322(5900):449–52.
656. Stice E, Yokum S, Burger KS, Epstein LH, Small DM. Youth at risk for obesity show greater activation of striatal and somatosensory regions to food. *Journal of Neuroscience*. 2011;31(12):4360–6.
657. Shi H, Strader AD, Woods SC, Seeley RJ. Sexually dimorphic responses to fat loss after caloric restriction or surgical lipectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(1).
658. Valle A, Català-Niell A, Colom B, García-Palmer FJ, Oliver J, Roca P. Sex-related differences in energy balance in response to caloric restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(1 52-1).
659. Zandian M, Ioakimidis I, Bergh C, Leon M, Södersten P. A sex difference in the response to fasting. *Physiol Behav*. 2011;103(5):530–4.
660. Dalla C, Shors TJ. Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiol Behav*. 2009;97(2):229–38.
661. Bernstein IL. Taste aversion learning: A contemporary perspective. *Nutrition*. 1999;15(3):229–34.
662. Broberg DJ, Dorsa DM, Bernstein IL. Nausea in bulimic women in response to palatable food. *J Abnorm Psychol*. 1990;99(2):183–8.
663. Scalera G. Effects of conditioned food aversions on nutritional behavior in humans. *Nutr Neurosci*. 2002;5(3):159–88.
664. Öberg C, Larsson M, Bäckman L. Differential sex effects in olfactory functioning: The role of verbal processing. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002;8(5):691–8.
665. Mojet J, Heidema J, Christ-Hazelhof E. Taste perception with age: Generic or specific losses in supra-threshold intensities of five taste qualities? *Chem Senses*. 2003;28(5):397–413.
666. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Body mass index, exercise, and other lifestyle factors in relation to age at natural menopause: Analyses from the breakthrough generations study. *Am J Epidemiol*. 2012;175(10):998–1005.
667. Reimer RA, Debert CT, House JL, Poulin MJ. Dietary and metabolic differences in pre-versus postmenopausal women taking or not taking hormone replacement therapy. *Physiol Behav*. 2005;84(2):303–12.

668. Reubinoff BE, Wurtman J, Rojansky N, Adler D, Stein P, Schenker JG, et al. Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: A prospective study. *Fertil Steril*. 1995;64(5):963–8.
669. Wade GN. Some effects of ovarian hormones on food intake and body weight in female rats. *J Comp Physiol Psychol*. 1975;88(1):183–93.
670. Sullivan EL, Daniels AJ, Koegler FH, Cameron JL. Evidence in female rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) that nighttime caloric intake is not associated with weight gain. *Obes Res*. 2005;13(12):2072–80.
671. Lovejoy JC, Champagne CM, De Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008;32(6):949–58.
672. Guido D, Perna S, Carrai M, Barale R, Grassi M, Rondanelli M. Multidimensional evaluation of endogenous and health factors affecting food preferences, taste and smell perception. *Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2016;20(10):971–81.
673. Liu G, Zong G, Doty RL, Sun Q. Prevalence and risk factors of taste and smell impairment in a nationwide representative sample of the US population: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(11).
674. Sato K, Endo S, Tomita H. Sensitivity of three loci on the tongue and soft palate to four basic tastes in smokers and non-smokers. *Acta Oto-Laryngologica, Supplement*. 2002;546:74–82.
675. Ford O, Lethaby A, Roberts H, Mol BWJ. Progesterone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD003415.
676. Yen JY, Liu TL, Chen IJ, Chen SY, Ko CH. Premenstrual appetite and emotional responses to foods among women with premenstrual dysphoric disorder. *Appetite*. 2018;125:18–23.



## **10. ŽIVOTOPIS**





ŽANA STANIĆ, prim. dr. med.

Specijalist ginekologije i porodništva, uži specijalist fetalne medicine i opstetricije

Rođena u Splitu, 03.11.1969.

E- mail: staniczana@yahoo.com

Majka dviju kćeri (25 i 18 godina)

#### EDUKACIJA

1984. završena Osnovna škola u Omišu

1988. završen Zdravstveni obrazovni centar Split, smjer farmaceutski tehničar

1994. završen Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1994-1996. Staž na KBC Rebro, Zagreb, stručni ispit

1996-2000. Specijalizacija iz ginekologije i opstetricije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog Univerzitetskog Centra Sarajevo, B&H; nostrificirana u Republici Hrvatskoj 2008. godine.

2013. Upisan Doktorski studij medicine utemeljene na dokazima na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu

2015. završena subspecijalizacija iz fetalne medicine i opstetricije

#### RADNO ISKUSTVO

2000-2001. Zavod za ginekologiju, perinatologiju i neplodnost Mehmedbašić, Sarajevo

2001-2003. Poliklinika Freundschaftsbrücke Deutschland, Sarajevo

2003-2007. Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Kliničkog Univerzitetskog Centra Sarajevo, Odjel za liječenje bračnog steriliteta

2008-2019. Klinika za ženske bolesti i porode, Zavod za Perinatologiju, Odjel patologije trudnoće 1. , Klinički bolnički Centar Split

2019. - do sada : Zavod za integrativnu ginekologiju, opstetriciju i minimalno invazivnu ginekološku kirurgiju, Opća bolnica i bolnica hrvatskih veterana Zabok

#### POZNAVANJE JEZIKA

Engleski jezik – C1

Perzijski jezik – B2

Njemački jezik –B2

#### DODATNO

Polaznik brojnih tečajeva, simpozija i kongresa

Izrazit interes za znanstvene publikacije i istraživanja

Medijsko iskustvo: više javnih radijskih i TV nastupa s predavanjima iz različitih ginekološko-opstetričkih tema

Naslovni asistent Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (MEFST) 2012-2019.

2020. do sada; Naslovni asistent Fakulteta za Dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josip Juraj Strossmayer u Osijeku

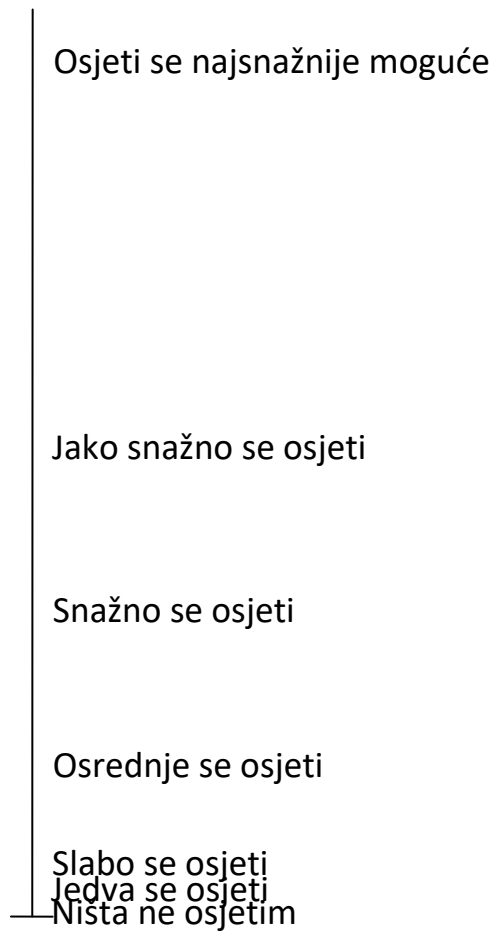
Autor više publikacija, koautor tri udžbenika

2021. Primarius

Amaterski slikar na svili i plivač maratona

## **11. PRILOZI**

11.1. Prilog 1. Validirana Skala intenziteta okusa (engl. *Labeled Magnitude Scale*, LMS)  
(574)



11.2. Prilog 2. Validirana Skala hedoničke vrijednosti okusa (engl. *Labeled Affective Magnitude scale, LAM*) (576)

- Najviše zamislivo mi se sviđa
- Izuzetno mi se sviđa
- Jako mi se sviđa
- Umjereno mi se sviđa
- Sviđa mi se malo
- Niti mi se sviđa niti ne sviđa
- Ne sviđa mi se malo
- Umjereno mi se ne sviđa
- Jako mi se ne sviđa
- Izuzetno mi se ne sviđa
- Najviše zamislivo mi se ne sviđa

### 11.3. Prilog 3. Upitnik korišten za prikupljanje podataka

#### **OSOBNI PODACI ISPITANIKA**

PREZIME: \_\_\_\_\_ IME: \_\_\_\_\_

DATUM ROĐENJA: \_\_\_\_\_

TELEFON: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

ADRESA: \_\_\_\_\_

**Šifra ispitanika:** \_\_\_\_\_

Datum 1: \_\_\_\_\_

Datum 2: \_\_\_\_\_

Datum 3: \_\_\_\_\_

Datum 4: \_\_\_\_\_

Šifra ispitanika: \_\_\_\_\_

### REPRODUKTIVNA ANAMNEZA ZA ŽENE

1. U kojoj ste dobi imali prvu menstruaciju: s \_\_\_\_\_ god.
2. Koliko ste djece rodili? \_\_\_\_\_
3. Trajanje ciklusa u danima (prosječno u posljednja tri mjeseca) \_\_\_\_\_
4. Trajanje menstrualnog krvarenja u danima \_\_\_\_\_
5. Je li Vam menstrualni ciklus uredan? 1) Da 2) Ne
6. Koristite li u ovom trenutku hormonsku kontracepciju? 1) Da 2) Ne

### OPĆA I OBITELJSKA ANAMNEZA

1. Imate li ili ste nekada imali neku od ovih bolesti:

	(a) Da/Ne	(b) God. dg.	(c) Uzimate li lijekove i koje:
a. Povišen krvni tlak:	_____	_____	_____
b. Koronarnu bolest srca:	_____	_____	_____
c. Malignu bolest:	_____	_____	_____
d. Neurozu:	_____	_____	_____
e. Šećernu bolest tip 1:	_____	_____	_____
f. Šećernu bolest tip 2:	_____	_____	_____
g. Bubrežnu bolest:	_____	_____	_____
h. Autoimunu bolest:	_____	_____	_____
i. Bolest štitnjače:	_____	_____	_____
j. Astmu:	_____	_____	_____
k. Anemiju:	_____	_____	_____
l. Policistične jajnike:	_____	_____	_____

2. Ostale bolesti: \_\_\_\_\_

3. Ostali lijekovi koje uzimate (za dijabetes precizirati: dijeta / biljni / oralni / injekc. inzulin):  
\_\_\_\_\_



4. Jeste li ikada liječeni u bolnici i zbog čega? (navesti godinu i sve eventualne operacije):

---

---



12. U cjelini, koliko se danas osjećate pod stresom (1-nimalo, 10-krajnje pod stresom)?

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

13. U cjelini, u kojoj mjeri osjećate da su stvari koje radite u životu važne i vrijedne Vašeg truda (1-nimalo, 10-krajnje važne)?

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10

14. Prag mirisa:

Razrjeđenje	1. korak	2. korak	3. korak	4. korak	5. korak	6. korak	7. korak
16							
15							
14							
13							
12							
11							
10							
9							
8							
7							
6							
5							
4							
3							
2							
1							

15. Diskriminacija mirisa:

	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Crvena																
Zelena																
Plava																

16. Identifikacija mirisa:

Tester	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16

	OKUS A	OKUS B	OKUS C	OKUS D
17. Intenzitet				
18. Hedonizam				

**PREHRAMBENE NAVIKE**

19. U zadnjih tjedan dana, koliko šećera ste uzimali u prosjeku kroz cijeli dan (za kavu, bijelu kavu, čaj, pri pripremi sokova)?

(0) ne uzimam šećer; (1) jednu čajnu žličicu; (2) jednu veliku žlicu; (3) više od 1 velike žlice

20. U zadnjih tjedan dana, jeste li dosoljavali hranu?

(0) nikada; (1) povremeno; (2) često; (3) gotovo uvijek

21. U zadnjih tjedan dana, koliko obroka ste imali u prosjeku kroz dan? \_\_\_\_ glavnih obroka i \_\_\_\_ međuobroka **tijekom radnih dana**; \_\_\_\_ glavnih obroka i \_\_\_\_ međuobroka **za vikend**

## NAVIKE

22. Pušite li SADA duhan? (1) Da (2) Ne (3) Bivši pušač
23. Ako pušite, to su: (1) Cigarete (2) Lula (3) Cigare
24. Koliko ih pušite dnevno? \_\_\_\_\_ a. Tijekom koliko godina pušite? \_\_\_\_\_
25. Ako ste bivši pušač: (a) koliko ste godina bili pušač \_\_\_\_\_  
(b) koliko ste pušili dnevno \_\_\_\_\_ (c) prije koliko godina ste prestali pušiti \_\_\_\_\_
26. Jeste li izloženi duhanskom dimu, a da niste osobno pušač (pasivno pušenje)?  
(1) Da, tijekom \_\_\_\_\_ godina; (2) Više nisam, ali bio/bila sam tijekom \_\_\_\_\_ godina; (3) Ne

## SOCIOEKONOMSKI STATUS

27. Kako biste procijenili svoje trenutno materijalno stanje, odnosno materijalno stanje Vaše obitelji?
- (1) Mnogo je lošije od drugih; (2) Nešto je lošije od drugih; (3) Isto je kao kod drugih;  
(4) Nešto je bolje od drugih; (5) Mnogo je bolje od drugih