



**UNIVERSIDAD DE TALCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS**

**DISTRIBUCIÓN DE LOS FENOTIPOS DE SENSIBILIDAD AL SABOR
AMARGO ASOCIADOS AL GEN TAS2R38. ESTUDIO PILOTO.**

Memoria presentada a la Escuela de Odontología de la
Universidad de Talca como parte de los requisitos exigidos
para la obtención del título de Cirujano Dentista.

**ESTUDIANTE: FERNANDO JAVIER FUENTES GONZÁLEZ
PROFESOR GUÍA: DR. CÉSAR RIVERA MARTÍNEZ
PROFESOR INFORMANTE: DR. IGNACIO ROA HENRÍQUEZ**

TALCA - CHILE

2020

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. MÉTODOS.....	4
3.1. Diseño general	4
3.2. Sujetos.....	5
3.3. Flujo salival no estimulado.....	5
3.4. Sensibilidad gustativa.....	5
3.5. Gusto/disgusto por sabores	6
3.6. Análisis estadístico	6
4. RESULTADOS	7
4.1. Sensibilidad gustativa.....	7
4.2. Gusto/disgusto por sabores.....	8
4.3. Parámetros de Salud.....	9
5. DISCUSIÓN	10
6. REFERENCIAS.....	13

1. RESUMEN

El sabor amargo es un elemento sensorial que puede influir en el rechazo o preferencia por los alimentos a ingerir. La sensibilidad a este sabor está determinada por los polimorfismos del gen que codifica el receptor de sabor amargo TAS2R38, que dan como resultado clínico (fenotipo) personas insensibles (no catadores), medianamente sensibles (catadores medios) y altamente sensibles (súper catadores). En este estudio determinamos la distribución de estos tres fenotipos en personas jóvenes. Adicionalmente evaluamos gusto/disgusto por los sabores ácido, amargo, dulce y salado, junto con el índice de masa corporal y el flujo salival. El fenotipo más frecuente fue el catador medio seguido de los no catadores. Todos los participantes evaluaron positivamente los sabores. Los niveles de IMC y flujo salival fueron homogéneos. Concluimos que las distribuciones de los niveles de sensibilidad gustativa en sujetos jóvenes no son extremas. Este tipo de estudio proporciona información básica sobre la estructura genética y fenotípica de la población chilena, que puede tener utilidad para avanzar en la comprensión de las preferencias alimentarias y los patrones dietéticos.

Palabras clave: percepción del gusto, tiourea, feniltiourea; propiltiouracilo, estudio observacional

Palavras-chave: percepção gustatória, tioureia, feniltioureia; propiltiouracila; estudo observacional

Keywords: taste perception, thiourea, phenylthiourea, propylthiouracil, observational study

2. INTRODUCCIÓN

Múltiples factores influyen en las preferencias alimentarias y un determinante importante es el sabor (1, 2). En los humanos, y en muchas otras especies, ciertos químicos de los alimentos estimulan los receptores del gusto, que a su vez envían mensajes que, procesados en el cerebro, evocan las diferentes sensaciones de sabor básicas: ácido, amargo, dulce y salado.

El sabor amargo es un elemento sensorial que puede influir en el comportamiento ingestivo, al determinar preferencia o rechazo por alimentos (3). El descubrimiento de personas insensibles al sabor amargo utilizando compuestos con fracciones de tiourea, como feniltiourea y propiltiouracilo, permitió describir fenotipos clínicos de sensibilidad gustativa. Feniltiourea y propiltiouracilo son compuestos sintéticos que no se encuentran en la naturaleza, pero son químicamente similares a los que se encuentran en verduras de sabor amargo, como el brócoli y el repollo (4).

Los fenotipos de sensibilidad gustativa lo conforman tres grupos, los no catadores (o insensibles), catadores medios (medianamente sensibles) y súper catadores (altamente sensibles). Este rasgo está determinado en gran parte por los polimorfismos que afectan el gen que codifica el receptor de sabor amargo TAS2R38, que dan como resultado la sustitución de tres aminoácidos (Pro49Ala, Ala262Val y Val296Ile) y dan lugar a dos haplotipos comunes: PAV (catadores) y AVI (no catadores) (5). Las personas altamente sensibles a feniltiourea y propiltiouracilo se asocian con un diplotipo homocigoto PAV/PAV y las medianamente sensibles con diplotipo heterocigoto AVI/PAV. Quienes son incapaces de percibir el sabor de estos compuestos se asocian a un diplotipo homocigoto AVI/AVI (6, 7). Sólo existe un estudio previo que evalúa la sensibilidad gustativa en Chile y data del año 1963, época en que la definición de los grados de sensibilidad era menos precisa (8, 9).

Las personas con mayor sensibilidad al sabor amargo tienden a comer menos vegetales y se ha descrito que tienen un mayor número de pólipos en el colon, los cuales son factores de riesgo para el cáncer (10). Se cree que los pacientes con síndrome de boca urente pertenecen a este grupo (11). De forma positiva las mujeres súper catadoras al amargor tienen una menor preferencia por los alimentos dulces con alto contenido de grasa, un índice de masa corporal más bajo y mejores perfiles cardiovasculares (12). Los no catadores al sabor

amargo tienen una clara preferencia por los alimentos ricos en grasa y más dulces. También muestran una mayor ingesta de alcohol (13). Niños insensibles al sabor amargo tienen una mayor experiencia de caries y niveles más altos de *S. mutans* (14, 15). Estas observaciones indican que existiría una estrecha relación entre el sentido del gusto y el estado de salud. Se desconoce si los diferentes fenotipos de sensibilidad gustativa descritos se pueden relacionar con diferencias en el gusto o disgusto por los sabores que cada persona experimenta.

Además de la genética, otros factores pueden contribuir a las diferencias interindividuales en la percepción del sabor amargo, entre los que se encuentran las características salivales (16). Por ejemplo, personas con un alto flujo salival perciben con una mayor intensidad las soluciones ácidas (17). Una mayor sensibilidad a los sabores dulces está dado por un alto pH salival (18) y una baja concentración de leptina (19). La saliva de personas altamente sensibles al sabor amargo contiene una gran cantidad de proteínas ricas en prolina (20), fragmentos de amilasa, inmunoglobulinas, albúmina y bajos niveles de cistatina (21).

En base a los antecedentes descritos, el objetivo de nuestra investigación fue determinar la distribución de los fenotipos de sensibilidad al sabor amargo asociados al gen TAS2R38. Adicionalmente caracterizamos estos fenotipos en base al gusto o disgusto por los sabores básicos, perfiles de índice de masa corporal y flujo salival.

3. MÉTODOS

3.1. Diseño general

En nuestra investigación observacional de tipo transversal evaluamos la variación fenotípica del gen del receptor gustativo tipo 2, miembro 38 (TAS2R38) para la percepción sensorial al sabor amargo en adultos jóvenes. Además, registramos el índice de masa corporal, flujo salival y el grado de gusto o disgusto por los sabores ácido, amargo, dulce y salado en cada variación fenotípica (Figura 1). El diseño de esta investigación siguió los principios de la Declaración de Helsinki y cuenta con aprobación del Comité de Ética Científico de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Talca (Folio n°2019059, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1172886>). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

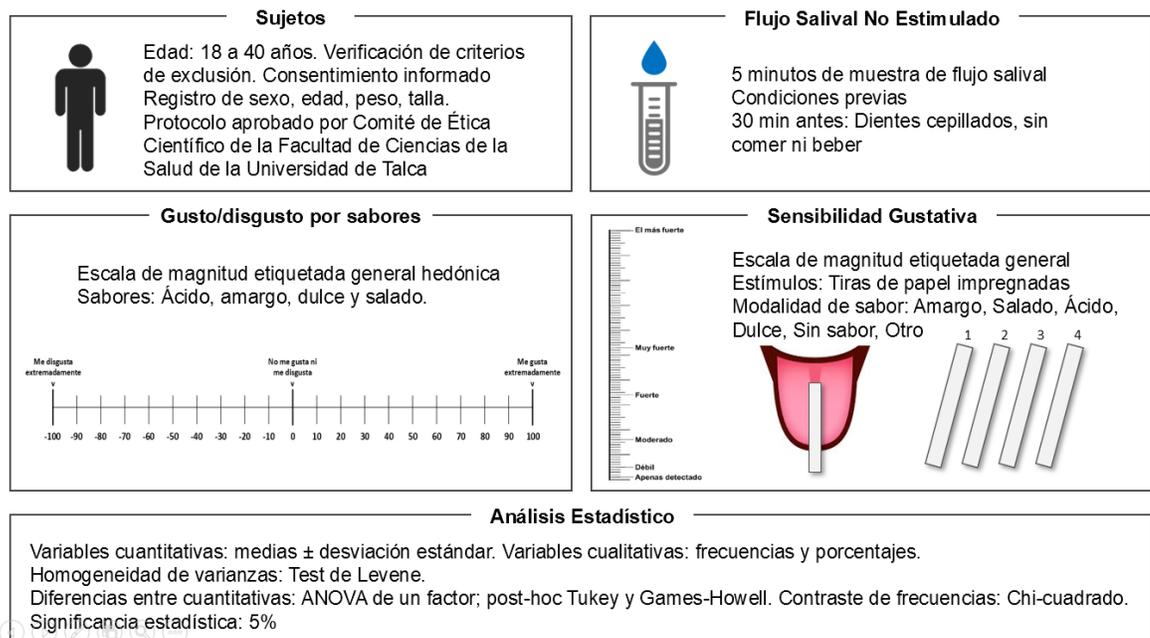


Figura 1. Diseño general de la investigación. Representación gráfica de la metodología utilizada para el abordaje de las dimensiones evaluadas.

3.2. Sujetos

Incluimos 34 sujetos mayores de 18 años atendidos en el Centro de Clínicas Odontológicas de la Universidad de Talca. Como criterios de exclusión, los participantes no debieron tener más de 40 años de edad, consumir alcohol más de tres veces a la semana ni fumar. Tampoco podían presentar problemas de olfacción, gustación, diabetes u otras enfermedades sistémicas, ni consumir fármacos que alteren el flujo salival o embarazo en curso. Registramos el sexo, edad, peso, talla y flujo salival. Calculamos el índice de masa corporal, para luego clasificar a los participantes de acuerdo a su estado nutricional (22).

3.3. Flujo salival no estimulado

Treinta minutos antes de la evaluación los sujetos cepillaron sus dientes y lengua y se abstuvieron de beber o comer alimentos. Luego se enjuagaron con 10 mL de agua durante 30 segundos. Cada participante debió depositar saliva continuamente, durante un período de 5 minutos, en un tubo de propileno estéril de 15 mL. Finalizada la muestra se cuantificó el volumen. Clasificamos a los participantes en rangos de flujo salival normal si el flujo fue $\geq 0,4$ mL/min, o flujo salival disminuido si el flujo fue $< 0,4$ mL/min (23).

3.4. Sensibilidad gustativa

Determinamos la sensibilidad gustativa de los sujetos en base a la variación fenotípica del gen del receptor gustativo para el sabor amargo TAS2R38, evaluando la intensidad de percepción gustativa a tiourea, feniltiourea y propiltiouracilo.

Para evaluar la intensidad de percepción gustativa utilizamos tiras impregnadas con los compuestos (Test Paper for Genetic Taste, Bartovation, NY, USA). Las tiras de papel fueron ubicadas en los dos tercios anteriores del dorso lingual. Los participantes percibieron el estímulo de cada tira de papel durante 30 segundos y respondieron si el estímulo correspondió a un sabor ácido, amargo, dulce, salado o ninguno. Luego calificaron la intensidad percibida utilizando la Escala de Magnitud Etiquetada General (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1172886>). Esta escala utiliza una línea vertical de 10 cm

con 6 etiquetas tituladas “apenas detectado”, “débil”, “moderado”, “fuerte”, “muy fuerte” y “el más fuerte”(9), distribuidas en los milímetros 1, 5, 16, 34, 53 y 100 respectivamente (24, 25). Clasificamos a los participantes como “no catadores” si marcaron bajo los 13 mm y “súper catadores” si marcaron sobre 67 mm; el resto se clasificó como “catadores medios”(26). Entre cada tira de papel, los participantes realizaron pausas de 1 minuto y bebieron agua.

3.5. Gusto/disgusto por sabores

Consultamos el gusto o disgusto por los sabores ácido, amargo, dulce y salado utilizando la Escala de Magnitud Etiquetada General Hedónica (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.1172886>). Esta escala utiliza una línea horizontal de 20 cm que va desde el -100 a +100, etiquetada en +100 “me gusta extremadamente”; -100 “me disgusta extremadamente”; y 0 “no me gusta ni me disgusta” (27).

3.6. Análisis estadístico

Presentamos las distribuciones como frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas las resumimos como medias \pm desviación estándar (DE). Se evaluó la homogeneidad de las varianzas mediante Test de Levene, se contrastaron las frecuencias de variables cualitativas mediante estadístico de Chi-cuadrado, y se exploró la significancia estadística de las diferencias entre variables cuantitativas mediante ANOVA de un factor, con estudios post-hoc de Tukey y Games-Howell según correspondió

4. RESULTADOS

Participaron 34 sujetos adultos, principalmente mujeres jóvenes. La mayoría presentó un estado nutricional y flujo salival en rangos de normalidad (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los participantes.

Datos clínicos	Valores
Sexo	
<i>Hombre</i>	35,3%
<i>Mujer</i>	64,7%
Edad (años)	25,1 ± 3,3
Flujo Salival (mL/min)	0,7 ± 0,4
<i>Flujo Normal</i>	88,2%
<i>Flujo Disminuido</i>	11,8%
IMC (kg/m ²)	24,8 ± 4,1
<i>Normal</i>	58,8%
<i>Sobrepeso</i>	26,5%
<i>Obesidad</i>	14,7%

4.1. Sensibilidad gustativa.

Clasificamos la sensibilidad gustativa de los sujetos en base a la variación fenotípica del gen TAS2R38. Definimos el fenotipo de cada sujeto como no catador, catador medio o súper catador al evaluar la intensidad de percepción gustativa a tiourea, feniltiourea y propiltiouracilo.

La Tabla 2 muestra que el fenotipo catador medio predominó en todos los estímulos y que los compuestos amargos se percibieron efectivamente amargos. Considerando que los tres estímulos son de la misma naturaleza química, el fenotipo general de TAS2R38 se definió según la sensibilidad principal observada para los tres compuestos en cada sujeto. Solo un sujeto presentó un fenotipo diferente para cada estímulo, por lo que fue excluido de los análisis posteriores.

Tabla 2. Fenotipo de sensibilidad gustativa y sabor percibido según estímulo

	Tiourea	Feniltiourea	Propiltiouracilo
Fenotipo de gen TAS2R38			
No catador	6 (17,6%)	9 (26,5%)	8 (23,5%)
Catador medio	20 (58,8%)	20 (58,8%)	24 (70,6%)
Súper catador	8 (23,5%)	5 (14,7%)	2 (5,9%)
Sabor percibido			
Ácido	5 (14,7%)	1 (2,9%)	7 (20,6%)
Amargo	25 (73,5%)	28 (82,4%)	22 (64,7%)
Dulce	1 (2,9%)	1 (2,9%)	2 (5,9%)
Salado	1 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sin sabor/otro	2 (5,8%)	4 (11,8%)	3 (8,8%)

La Escala de Magnitud Etiquetada General va de 0 a 100 mm. Los participantes fueron clasificados como no catadores si marcaron bajo los 13 mm y súper catadores si marcaron sobre 67 mm; el resto correspondieron a catadores medios. No hubo diferencias significativas en las distribuciones entre los estímulos (Chi-cuadrado).

4.2. Gusto/disgusto por sabores.

La Tabla 4 muestra las medias \pm DS de Escala de Magnitud Etiquetada General Hedónica para cada sabor según fenotipo del gen TAS2R38. El gusto por los sabores fue marcadamente positivo, salvo en el caso de los súper catadores para el sabor amargo. Los súper catadores gustan significativamente menos del sabor salado comparado con los catadores medios.

Tabla 3. Grado de gusto/disgusto por sabores según fenotipos de sensibilidad gustativa

Sabores	Fenotipo de gen TAS2R38		
	No catador (n=6)	Catador medio (n=23)	Súper catador (n=4)
Ácido	60,8 \pm 31,7	42,6 \pm 34,1	47,5 \pm 12,6
Amargo	16,7 \pm 63,1	12,4 \pm 49,5	-30,0 \pm 48,3
Dulce	66,7 \pm 30,1	70,2 \pm 25,9	62,5 \pm 45,0
Salado	61,7 \pm 31,9	68,9 \pm 19,5*	45,0 \pm 10,0*

La Escala de Magnitud Etiquetada General Hedónica va desde -100 a +100. Representando +100 el mayor gusto, -100 el mayor disgusto y 0 indiferencia. Se presentan medias \pm DE. Para ellas las varianzas fueron homogéneas (Test de Levene), salvo para el sabor salado. Significancia estadística (ANOVA con contraste posterior de Games-Howell).

4.3. Parámetros de Salud.

Los parámetros de salud según el fenotipo del gen TAS2R38 se detallan en la Tabla 4. Los catadores medios presentan un mayor IMC, incluyendo a todos los participantes obesos. Ningún participante clasificado como súper catador presentó flujo salival disminuido.

Tabla 4. Parámetros de salud según fenotipos de sensibilidad gustativa

	Fenotipo de gen TAS2R38		
	No catador (n=6)	Catador medio (n=23)	Súper catador (n=4)
IMC	23,1 ± 3,8	25,7 ± 4,2	21,7 ± 2,7
<i>Normal</i>	5 ^a (83,3%)	12 ^a (52,2%)	13 ^a (75,0%)
<i>Sobrepeso</i>	1 ^a (16,7%)	6 ^a (26,1%)	1 ^a (25,0%)
<i>Obesidad</i>	0 ^a (0%)	5 ^a (21,7%)	0 ^a (0%)
Flujo salival	0,6 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,1
<i>Normal</i>	4 ^a (66,7%)	21 ^a (91,3%)	4 ^a (100,0%)
<i>Disminuido</i>	2 ^a (33,3%)	2 ^a (8,7%)	0 ^a (0,0%)

Se presentan medias ± DE de IMC y flujo salival (mL/min). Para ellas las varianzas fueron homogéneas (Test de Levene) y no hubo significancia estadística (ANOVA con contraste posterior de Tukey). Las categorías cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Cada letra de superíndice denota un subconjunto de categorías cuyas proporciones de columna no difieren significativamente una de otra (Prueba Z). No hubo diferencias significativas en las distribuciones (Chi-cuadrado)

5. DISCUSIÓN

En este estudio piloto mostramos que en la variación de la intensidad de percepción del sabor amargo predomina el fenotipo medianamente sensible o catador medio, seguidos de sujetos insensibles a estímulos.

Se sabe que las diferencias en la intensidad de percepción del sabor de compuestos con fracciones de tiourea, como los usados en nuestra investigación, son un rasgo heredable asociado al gen TAS2R38 (28, 29). Pese a que es deseable el estudio genético de los polimorfismos de TAS2R38, hemos superado esta limitación utilizando papeles impregnados para evaluar la sensibilidad gustativa a tres compuestos con fracciones de tiourea distintos. Con ello, determinamos el fenotipo general de TAS2R38 según el fenotipo más recurrente en cada sujeto. La degustación de papel es una metodología capaz de predecir fuertemente los polimorfismos del gen TAS2R38 (7, 30-32). El uso de soluciones y papeles impregnados son metodologías confiables, sin embargo, se recomienda esta última para establecer la relación genotipo-fenotipo en estudios poblacionales (33).

En nuestra investigación observamos que el fenotipo catador medio es el más frecuente, existiendo en menor proporción sujetos insensibles y altamente sensibles. Si bien se describe que la frecuencia de los fenotipos varía según el origen étnico de las poblaciones (8, 29, 31), nuestros resultados se asemejan a lo reportado por estudios genéticos, que indica que el diplotipo AVI/PAV asociado al fenotipo catador medio es el más prevalente (7). Nuestros datos vienen a complementar evidencia tempranamente publicada para nuestro país (34) y cuyo volumen de información no ha aumentado en tiempos recientes (8). A nuestro juicio, esta falta de evidencia es crítica, incluso para los sectores de la industria alimentaria. La literatura describe que en Chile la tasa de fracaso en la introducción de nuevos alimentos es alta, y que esto se asocia a que los fabricantes basan sus decisiones de diseño en suposiciones sobre los gustos de los consumidores y no en evidencia científica sobre atributos de sabor (35).

El sabor se describe como un pilar importante en la selección de alimentos (1, 2). Aun cuando se han estudiado las preferencias alimentarias en los diferentes fenotipos de sensibilidad gustativa, ellas se han realizado principalmente con cuestionarios de frecuencia de ingesta de alimentos (32). Los cuestionarios de frecuencia de alimentos clasifican los

alimentos por tipo o composición de macronutrientes, lo que no tiene relación con el sabor. Si bien los alimentos son una mezcla de sabores, se describe que los humanos tienen una capacidad limitada para identificar esas mezclas y la percepción se centra en los atributos más dominantes (36). Considerando que, por ahora, no existen metodologías que caractericen las preferencias alimentarias según el sabor de los alimentos, decidimos evaluar directamente el gusto/disgusto por los sabores básicos en los fenotipos de sensibilidad. Si bien observamos algunas diferencias entre los participantes, todos los grupos de sensibilidad presentan tendencias similares y en gran parte de los consultados los sabores fueron considerados agradables.

Las preferencias alimentarias tienen consecuencias en la salud de las personas y la composición de la dieta determina cambios en el índice de masa corporal (22, 37). Evaluamos el IMC en los fenotipos de sensibilidad y pese a que observamos personas obesas sólo en el grupo de catadores medios, el estado nutricional para los grupos fue similar. Aún no está claro de qué forma se relaciona la sensibilidad gustativa con el estado nutricional (32). En términos generales creemos que los polimorfismos genéticos que estudiamos influyen en la salud de las personas, sin embargo, el hecho de evaluar sólo sujetos jóvenes pudo habernos impedido observar diferencias considerables en el IMC.

La saliva cumple un rol clave en la percepción del sabor de los alimentos (38, 39). Considerando que la comida nunca está en contacto directo con los receptores gustativos y que los saborizantes deben disolverse o suspenderse en la saliva para que sean activadas las papilas gustativas (39), la saliva es un determinante de interés en el estudio del comportamiento ingestivo. Dado que se requiere saliva para la función normal del sabor, la velocidad de flujo reducida puede desempeñar un papel en la sensación de sabor alterada (40). Si bien en general todos los grupos mostraron un buen nivel de flujo salival, en particular ningún sujeto clasificado como súper catador presentó un flujo salival disminuido, por lo que creemos que el fenómeno de alta sensibilidad al sabor requiere de un flujo salival normal para observarse clínicamente.

En este estudio piloto concluimos que las distribuciones de los niveles de sensibilidad gustativa en personas jóvenes no son extremas. Tomando la distribución sensorial del sabor amargo como un punto de partida, creemos relevante entender las influencias que ejercen el estado nutricional, los componentes salivales, la carga genética u otros determinantes

biológico para comprender de mejor forma las preferencias alimentarias y los patrones dietéticos de los chilenos.

6. REFERENCIAS

1. Connors M, Bisogni CA, Sobal J, Devine CM. Managing values in personal food systems. *Appetite*. 2001;36(3):189-200.
2. Glanz K, Basil M, Maibach E, Goldberg J, Snyder D. Why Americans eat what they do: taste, nutrition, cost, convenience, and weight control concerns as influences on food consumption. *J. Am. Diet. Assoc.* 1998;98(10):1118-26.
3. Mennella JA, Bobowski NK. The sweetness and bitterness of childhood: Insights from basic research on taste preferences. *Physiol. Behav.* 2015;152:502-7.
4. Drewnowski A, Gomez-Carneros C. Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72(6):1424-35. doi: 10.1093/ajcn/72.6.1424.
5. Rodrigues L, da Costa G, Cordeiro C, Pinheiro CC, Amado F, Lamy E. Relationship between saliva protein composition and 6-n-Propylthiouracil bitter taste responsiveness in young adults. *J Sens Stud.* 2017;32(4):e12275. doi: 10.1111/joss.12275.
6. Prodi D, Drayna D, Forabosco P, Palmas M, Maestrone G, Piras D, et al. Bitter taste study in a sardinian genetic isolate supports the association of phenylthiocarbamide sensitivity to the TAS2R38 bitter receptor gene. *Chem. Senses.* 2004;29(8):697-702.
7. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Pankow JS, Pankratz N, Schubert CR, Huang G-H, et al. The associations between 6-n-propylthiouracil (PROP) intensity and taste intensities differ by TAS2R38 haplotype. *Lifestyle Genom.* 2014;7(3):143-52.
8. Guo S-W, Reed DR. The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Ann. Hum. Biol.* 2001;28(2):111-42.

9. Snyder DJ, Sims CA, Bartoshuk LM. Psychophysical measures of human oral sensation. In: Doty RL, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation*: John Wiley & Sons; 2015. p. 749-74.
10. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2002;31(4):925-43.
11. Renton T. Burning Mouth Syndrome. *Rev. Pain.* 2011;5(4):12-7. doi: 10.1177/204946371100500403.
12. Sharafi M, Rawal S, Fernandez ML, Huedo-Medina TB, Duffy VB. Taste phenotype associates with cardiovascular disease risk factors via diet quality in multivariate modeling. *Physiol. Behav.* 2018;194:103-12. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.05.005.
13. DiCarlo ST, Powers AS. Propylthiouracil tasting as a possible genetic association marker for two types of alcoholism. *Physiol. Behav.* 1998;64(2):147-52. doi: 10.1016/s0031-9384(98)00043-2.
14. Shetty V, B LP, Hegde AM. PROP test: prediction of caries risk by genetic taste perception among the visually impaired children. *Spec. Care Dentist.* 2014;34(1):34-40. doi: 10.1111/j.1754-4505.2012.00307.x.
15. Rupesh S, Nayak UA. Genetic sensitivity to the bitter taste of 6-n propylthiouracil: a new risk determinant for dental caries in children. *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent.* 2006;24(2):63-8.
16. Tepper BJ, Banni S, Melis M, Crnjar R, Tomassini Barbarossa I. Genetic sensitivity to the bitter taste of 6-n-propylthiouracil (PROP) and its association with physiological mechanisms controlling body mass index (BMI). *Nutrients.* 2014;6(9):3363-81. doi: 10.3390/nu6093363.

17. Lugaz O, Pillias AM, Boireau-Ducept N, Faurion A. Time-intensity evaluation of acid taste in subjects with saliva high flow and low flow rates for acids of various chemical properties. *Chem. Senses*. 2005;30(1):89-103. doi: 10.1093/chemse/bji004.
18. Aoyama KI, Okino Y, Yamazaki H, Kojima R, Uchibori M, Nakanishi Y, et al. Saliva pH affects the sweetness sense. *Nutrition*. 2017;35:51-5. doi: 10.1016/j.nut.2016.10.018.
19. Han P, Keast RS, Roura E. Salivary leptin and TAS1R2/TAS1R3 polymorphisms are related to sweet taste sensitivity and carbohydrate intake from a buffet meal in healthy young adults. *Br. J. Nutr.* 2017;118(10):763-70.
20. Cabras T, Melis M, Castagnola M, Padiglia A, Tepper BJ, Messana I, et al. Responsiveness to 6-n-propylthiouracil (PROP) is associated with salivary levels of two specific basic proline-rich proteins in humans. *PLoS One*. 2012;7(2):e30962. doi: 10.1371/journal.pone.0030962.
21. Dsamou M, Palicki O, Septier C, Chabanet C, Lucchi G, Ducoroy P, et al. Salivary protein profiles and sensitivity to the bitter taste of caffeine. *Chem. Senses*. 2012;37(1):87-95. doi: 10.1093/chemse/bjr070.
22. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Tech. Rep. Ser. 2000(894).
23. Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int. Dent. J.* 2000;50(3):140-61.
24. 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.

25. 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.
26. Carta G, Melis M, Pintus S, Pintus P, Piras CA, Muredda L, et al. Participants with Normal Weight or with Obesity Show Different Relationships of 6-n-Propylthiouracil (PROP) Taster Status with BMI and Plasma Endocannabinoids. *Sci. Rep.* 2017;7(1):1361. doi: 10.1038/s41598-017-01562-1.
27. Kalva JJ, Sims CA, Puentes LA, Snyder DJ, Bartoshuk LM. Comparison of the hedonic general labeled magnitude scale with the hedonic 9-point scale. *J. Food Sci.* 2014;79(2):S238-S45.
28. Duffy VB, Davidson AC, Kidd JR, Kidd KK, Speed WC, Pakstis AJ, et al. Bitter receptor gene (TAS2R38), 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and alcohol intake. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004;28(11):1629-37.
29. Kim U-k, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N, Drayna D. Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*. 2003;299(5610):1221-5.
30. Zhao L, Kirkmeyer SV, Tepper BJ. A paper screening test to assess genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil. *Physiol. Behav.* 2003;78(4-5):625-33.
31. Khataan NH, Stewart L, Brenner DM, Cornelis MC, El-Sohemy A. TAS2R38 genotypes and phenylthiocarbamide bitter taste perception in a population of young adults. *Lifestyle Genom.* 2009;2(4-5):251-6.
32. Feeney E. The impact of bitter perception and genotypic variation of TAS2R38 on food choice. *Nutr. Bull.* 2011;36(1):20-33.

33. Khataan NH, Stewart L, Brenner DM, Cornelis MC, El-Soheby A. TAS2R38 genotypes and phenylthiocarbamide bitter taste perception in a population of young adults. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2009;2(4-5):251-6. doi: 10.1159/000297217.
34. Saldanha PH, Nacrur J. Taste thresholds for phenylthiourea among Chileans. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1963;21(2):113-9. doi: 10.1002/ajpa.1330210204.
35. Little C, Aqueveque C, Aguilera JM. Producer–consumer misalignment as a possible cause for new food failure: empirical evidence from Chile. *J. Int. Food Agribus. Mark.* 2015;27(3):228-53.
36. Laing DG, Link C, Jinks AL, Hutchinson I. The limited capacity of humans to identify the components of taste mixtures and taste–odour mixtures. *Perception*. 2002;31(5):617-35.
37. Newby PK, Muller D, Hallfrisch J, Qiao N, Andres R, Tucker KL. Dietary patterns and changes in body mass index and waist circumference in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77(6):1417-25.
38. Running CA. Oral sensations and secretions. *Physiol. Behav.* 2018;193:234-7.
39. Foster KD, Grigor JM, Cheong JN, Yoo MJ, Bronlund JE, Morgenstern MP. The role of oral processing in dynamic sensory perception. *J. Food Sci.* 2011;76(2):R49-R61.
40. Pushpass RG, Daly B, Kelly C, Proctor G, Carpenter GH. Altered Salivary Flow, Protein Composition, and Rheology Following Taste and TRP Stimulation in Older Adults. *Front. Physiol.* 2019;10:652. doi: 10.3389/fphys.2019.00652.