

ASPECTOS ENDÓCRINOS DO GLUTAMATO

*Miguel Arcanjo Areas
André Schwambach Vieira*

1. EFEITOS FISIOLÓGICOS

O glutamato monossódico (MSG) e todos os demais sais de ácido glutâmico dissociados em soluções aquosas são idênticos ao próprio ácido glutâmico (GLU), o qual é encontrado ligado a muitos alimentos proteicos, como também na sua forma livre, em determinados alimentos. O MSG é utilizado pela indústria alimentícia para realçar o sabor de alimentos como sopas, molhos, pizzas e condimentos consumidos, principalmente, pela população de países asiáticos, assim como para reduzir o teor de sódio nos alimentos (Maluly *et al.*, 2017).

Aproximadamente, 95% do GLU derivado do alimento (ligado ou adicionado) são utilizados como fonte energética pelo enterócito da mucosa intestinal. Em indivíduos adultos saudáveis, o GLU pode ser endogenamente sintetizado em quantidades adequadas e, assim, é considerado um aminoácido não essencial, sendo seu *turnover* diário de aproximadamente, 48 g (Świąch *et al.*, 2010). O GLU liberado dos alimentos proteicos tem sua cinética de absorção da luz intestinal influenciada pelo tempo de retenção no estômago e pela mistura com o quimo no intestino, além do intenso catabolismo dos aminoácidos não essenciais na mucosa intestinal (Burrin *et al.*, 2008).

O GLU é o substrato oxidativo mais importante para a mucosa intestinal, além de ser um precursor específico para os aminoácidos arginina e prolina, assim como elemento chave para neurotransmissores entéricos. Tal fato pode se constituir em potencial terapêutico para a melhoria da função intestinal de neonatos (Janeczko *et al.*, 2007). Dessa forma, pode-se inferir que o GLU da dieta seria um fator indispensável para a manutenção da integridade funcional da mucosa intestinal.

A absorção do GLU através da membrana do enterócito se dá por carreadores independentes do Na⁺, não havendo diferenças na captação luminal entre o GLU liberado de proteínas, GLU livre ou GLU como aditivo alimentar (Janeczko *et al.*, 2007). Por outro lado, a barreira placentária controla a transferência de glutamina para o feto em situações de elevada concentração plasmática materna, devido ao metabolismo placentário do GLU constituir-se em um fator fisiológico limitante, dose-dependente (Gao *et al.*, 1994).

De fato, estudo com fêmeas primatas não humanas demonstrou que somente uma pequena fração do GLU materno administrado intravenosamente foi transferido para a circulação fetal, porque a placenta é capaz de extrair GLU, tanto da circulação materna quanto fetal, para usar como importante fonte energética (Gao *et al.*, 1994). Para se saber a partir de que nível plasmático tal fato acontece, diferentes concentrações de MSG foram administradas, intravenosamente, em fêmeas de macacos *rhesus* grávidas, as quais apresentam placenta com características morfológicas e fisiológicas similares à humana, sendo observado que somente quando os animais foram expostos a uma alta concentração (0,40 g/kg p.c.) associada com um alto nível plasmático materno (2.800 µmol/L), valor muito acima da concentração basal (50 µmol/L), é que houve aumento do nível plasmático fetal superior a 440 µmol/L. Um nível plasmático materno entre 2.000 e 2.500 µmol/L foi identificado como barreira limitante para a transferência do GLU materno ao feto (Newman *et al.*, 1973).

Estudos eletrofisiológicos e comportamentais sugerem que o GLU é uma das moléculas responsáveis pelo quinto gosto básico (umami), diferente do doce, azedo, salgado e amargo ou da combinação desses gostos (Jinap & Hajeb, 2010). Estudos eletrofisiológicos realizados com fibras eferentes do nervo corda do tímpano, em cães, demonstraram a existência de células gustativas responsivas à aplicação de GLU na língua, independentemente da estimulação de receptores de sódio (Ninomiya *et al.*, 2000). Estudos em ratos identificaram um tipo de receptor para o gosto umami, com similaridades farmacológicas com o receptor metabotrópico para GLU subtipo-4 (mGLU-R4). Em humanos, a percepção e a

intensidade do gosto umami foram relacionadas para uma variedade de agonistas de receptores de GLU, provavelmente metabotrópico, similar ao mGLU-R4 (Shigemura *et al.*, 2009). Ainda, foram também detectados, em cães, receptores para MSG no interior do estômago os quais estavam associados ao aumento da motilidade pós-prandial e à aceleração do esvaziamento gástrico, sendo o sinal mediado pelo nervo vago (Toyomasu *et al.*, 2010). A administração de MSG no estômago, duodeno e veia porta ativa fibras nervosas aferentes vagais no estômago, intestino e fígado, sugerindo a existência de receptores sensíveis ao MSG associados à inervação vagal aferente, presente nessas estruturas (Kondoh & Torii, 2008b). De fato, receptores metabotrópicos para GLU (mGLUs) foram encontrados em células não neurais do estômago e intestino de ratos (Nakamura *et al.*, 2010). Tais receptores parecem ter participação crucial na sensibilidade do trato gastrointestinal à presença de nutrientes nos alimentos, sendo que sua ativação possui grande importância tanto na regulação local da motilidade e secreção, quanto na modulação da atividade de diferentes regiões do sistema nervoso (Torii *et al.*, 2013).

A adição de GLU melhora a palatabilidade e o sabor dos alimentos (Baryłko-Pikielna & Kostyra, 2007). Assim, sais de sódio ou cálcio de GLU aumentam a aceitabilidade de novos sabores na indústria alimentícia, contribuindo para manter a ingestão alimentar em indivíduos que apresentem redução da sensibilidade quimiossensorial, como geralmente acontece em pessoas idosas. De fato, a redução das sensações gustativas e olfativas pode diminuir o apetite, proporcionando uma ingestão alimentar inadequada, uma situação que ocorre, frequentemente, com o envelhecimento.

O tratamento sintomático dessa condição inclui a intensificação do sabor e do odor numa tentativa de compensar, em parte, a perda dessas sensações, utilizando-se de alimentos mais saborosos ou de aditivos alimentares que realcem o sabor, como, por exemplo, o MSG. O aumento da palatabilidade pode aumentar o fluxo salivar, permitindo maior ação da saliva na formação do bolo alimentar, no início da digestão oral de carboidratos e na atividade bactericida de componentes da saliva (lisozima) na cavidade oral, e, assim, contribuir com a aceitação do alimento (Bellisle, 2008). Além da produção de saliva, o gosto umami também estimula a produção de suco gástrico, a secreção exócrina pancreática e a secreção de insulina, participando, assim, de forma efetiva na função gastrointestinal (Khropycheva *et al.*, 2009; Nijijima, 2000).

Dessa forma, o MSG pode ser usado cautelosamente na dieta com o propósito de aumentar a palatabilidade, assim como por especialistas em nutrição,

para a formulação de dietas saudáveis a indivíduos que apresentem baixa ingestão alimentar ou problemas nas sensações olfativas e gustativas.

2. EFEITOS ADVERSOS

2.1. Sistema Respiratório

A partir da descrição inicial, em 1968, da síndrome do restaurante chinês (Kwok, 1968), tem-se discutido se a ingestão de MSG poderia ser responsável por diversos sintomas alérgicos tais como, asma, urticária e rinite. Em 1981, pesquisadores relacionaram casos de crise asmática à ingestão de 2,5 g de MSG, acrescentando tal sintoma àqueles atribuídos à síndrome do restaurante chinês (Allen *et al.*, 1987). Posteriormente, outros investigadores conduziram um experimento com um grupo de indivíduos asmáticos, acreditando que a adição de MSG na dieta seria a causa do problema respiratório (Yang *et al.*, 1997). Entretanto, foi realizado um estudo duplo-cego com indivíduos asmáticos, placebo controlado, com acompanhamento da função pulmonar, não sendo observados efeitos significativos do MSG sobre a função respiratória e nem broncoespasmo (Woods *et al.*, 1998). Além disso, foi avaliada a possibilidade da ingestão de MSG induzir broncoespasmo em 78 indivíduos asmáticos, sensíveis ou não ao MSG, não sendo observadas alterações significativas na função pulmonar desses indivíduos, independente da intolerância ou não ao MSG (Williams e Woessner, 2009). Dessa forma, enquanto há alguma evidência de que a ingestão de grandes quantidades de MSG (43 g) por indivíduos com estômago vazio, sem a concomitante ingestão de alimentos, poderia eliciar algumas das reações alérgicas anteriormente descritas, seria inadequado concluir que, nas condições recomendadas, o consumo de MSG poderia induzir tais sintomas.

Dessa forma, não há evidências consistentes de que o aumento plasmático de MSG possa desencadear crise asmática (Freeman, 2006).

2.2. Sistema Nervoso Central

A barreira hematoencefálica (BHE) restringe e regula o fluxo de substratos entre a circulação e o sistema nervoso central. Para atravessar essa barreira, as substâncias devem apresentar propriedades lipofílicas ou serem transportadas por carreadores específicos. O GLU é uma substância polar e, portanto, seu influxo passivo é limitado a menos que 1% daquele que ocorre nos vasos sanguíneos de outros tecidos. Embora a BHE tenha baixa permeabilidade ao MSG, a presença de transportadores com alta afinidade para o

glutamato, localizados na membrana luminal dos capilares da BHE, pode facilitar a captação do MSG e, assim, o seu transporte para o cérebro. No caso de lesões na BHE, o GLU do sangue pode, também, atravessá-la e causar efeitos tóxicos ao sistema nervoso central em concentração plasmática considerada fisiológica (Xiong *et al.*, 2009).

Como o trato gastrintestinal tem alta capacidade em metabolizar o GLU, a ingestão alimentar de GLU (livre ou ligado) tem pouco impacto sobre os níveis plasmáticos. Somente altas concentrações (550 $\mu\text{mol/L}$, por exemplo) podem provocar um aumento transitório no nível plasmático. Consequentemente, o GLU derivado de alimentos (incluindo MSG em quantidades normais menores que 1 g/dia) não aumentaria o risco de efeitos tóxicos ao sistema nervoso central nos casos de prejuízo da BHE, desde que a concentração plasmática não se encontre aumentada.

A glutamina atua no sistema nervoso central como um neurotransmissor excitatório. Portanto, o GLU deve ser mantido dentro das células, concomitantemente com baixas concentrações extracelulares, fato que se verifica pela rápida eliminação do GLU liberado no terminal sináptico pela ação dos astrócitos, células nervosas importantes para a nutrição dos neurônios, assim como pelo mecanismo de transporte ativo proporcionado pela BHE, garantindo, então, que o nível de GLU no fluido cerebrospinal seja ligeiramente inferior que a concentração plasmática (Xiong *et al.*, 2009).

2.3. Sistema Cardiovascular

Estudos realizados em ratos adultos, tratados com MSG no período neonatal, resultaram em redução da pressão arterial em resposta à injeção aguda de L-NAME (N(G)-nitro-L-arginina metil éster) (Tokarev & Jezová, 2000), substância inibidora da síntese endotelial de óxido nítrico (NO), que apresenta potente efeito vasodilatador (Hetrick & Schoenfisch, 2009). Pelo fato do NO endotelial ser um dos mais importantes moduladores do tônus do músculo liso vascular, o efeito do MSG pode estar relacionado tanto à alteração na síntese de NO endotelial quanto a anormalidades no tônus do músculo liso vascular. Outros estudos também demonstraram que a administração de MSG, em ratos, reduziu a resposta da pressão arterial à fenilefrina, agonista do receptor alfa-1-adrenérgico, e à angiotensina II, substância endógena de potente ação vasoconstritora, assim como reduziu a reatividade vascular à noradrenalina e à serotonina (Tokarev *et al.*, 1997). Tal fato pode ser atribuído a prováveis efeitos tóxicos causados pelas altas doses de MSG administrada, neste estudo, ao sistema nervoso

central, alterando, assim, o funcionamento normal da atividade simpática sobre o sistema cardiovascular (Tokarev *et al.*, 1997).

2.4. Sistema Endócrino

A leptina (do grego *leptos* = magro) é uma proteína secretada por adipócitos e que age no sistema nervoso central (SNC), promovendo menor ingestão alimentar e incrementando o metabolismo energético, além de afetar eixos hipotalâmico-hipofisários e regular mecanismos neuroendócrinos. A leptina é produzida no tecido adiposo branco e, em menor proporção, pelo tecido adiposo marrom, pelos folículos de Graaf e placenta. A ação da leptina no sistema nervoso central (hipotálamo) promove redução da ingestão de alimentos e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e incrementar o metabolismo de glicose e de gorduras. Em seres humanos obesos, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis de leptina circulantes. Esse achado é paradoxal, já que níveis elevados de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético. Assim, de forma similar ao que ocorre em alguns indivíduos com *diabetes mellitus*, em que os níveis de insulina estão aumentados, é provável a ocorrência de um aumento da resistência periférica à leptina em seres humanos com obesidade. Esse paradoxo tem sido explicado por diversos mecanismos celulares, dentre eles um possível defeito no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica, assim como uma menor expressão de receptores da leptina em indivíduos com obesidade associada à ingestão de dietas ricas em gorduras (González *et al.*, 2010; Jéquier, 2002).

Pesquisadores têm descrito um modelo experimental que se assemelha à situação clínica de síndrome metabólica, caracterizada como obesidade neuroendócrina. Essa obesidade pode ser obtida, em ratos, pela administração subcutânea de MSG. Assim, a ação do GLU em ratos no período neonatal, quando a BHE não está totalmente desenvolvida, resulta em efeitos tóxicos a neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, alterando, dessa forma, a cascata de sinalização da ação hipotalâmica da leptina, causando, conseqüentemente, hiperfagia, obesidade e hiperleptinemia (Iwase *et al.*, 1998). Além da obesidade, também têm sido observados parada do crescimento, deficit comportamental e alterações na glicemia plasmática, em consequência dos efeitos endócrinos induzidos pelo MSG em animais experimentais.

Entretanto, ao contrário dos efeitos da administração subcutânea, ratos jovens e adultos que ingeriram espontaneamente solução de MSG a 1% na

água de beber apresentaram redução do ganho de peso corpóreo e da massa de gordura abdominal, assim como dos níveis plasmáticos de leptina. Além disso, o comprimento naso-anal, massa magra, ingestão alimentar e calórica, pressão arterial e níveis plasmáticos de glicose, insulina, triacilgliceróis, colesterol total, albumina e GLU não foram influenciados pela ingestão da solução de MSG. Tais efeitos podem ter sido mediados através de receptores para GLU presentes no trato gastrointestinal, associados à inervação aferente vagal ou à inervação aferente sensorial da cavidade oral (Kondoh e Torii, 2008a).

Com relação ao hormônio do crescimento, a administração subcutânea de MSG (4 mg/kg p.c.) em ratos neonatais induziu alterações endócrinas caracterizadas pela redução do crescimento, obesidade, diminuição do peso da hipófise, enquanto os parâmetros tireoidianos permaneceram inalterados, indicando que os efeitos inibitórios do MSG sobre a produção de GH e à própria hipófise não se verificam em relação ao eixo hipófise-tireoide (Miśkowiak & Partyka, 1993). Quanto à prolactina (PR) e ao hormônio estimulante dos melanócitos (MSH), a administração de MSG a ratos neonatos, de ambos os sexos, não alterou as concentrações plasmáticas de PR e MSH (Bodnár *et al.*, 2001).

A ação do MSG no eixo hipotálamo-hipófise é exercida sobre uma complexa rede neuronal, envolvendo sistemas monoaminérgicos e peptidérgicos. Assim, a administração subcutânea de altas concentrações de glutamato monossódico em ratos neonatos reduziu em 40% o número de neurônios tuberoinfundibulares tirosina hidroxilase imunopositivos (TH), mas não alterou o número de células nervosas tuberoinfundibulares L-aminoácido aromático descarboxilase imunopositivas (AADC), indicando que esta redução ocorreu principalmente nas células TH-positivas. Por outro lado, MSG não alterou o número de neurônios TH e AADC imunorreativos dos sistemas dopaminérgicos periventricular hipofisário e túbero-hipofisário (Bodnár *et al.*, 2001).

Entretanto, estudos em humanos revelaram que a ingestão de MSG não modificou a secreção hormonal da hipófise anterior, permanecendo inalteradas as secreções de GH, TSH e LH, sugerindo que o glutamato derivado da dieta, de acordo com as recomendações nutricionais, não penetra nas regiões hipotalâmicas que controlam a função da adeno-hipófise (Fernstrom, 2000).

3. TOXICIDADE

De maneira geral, o GLU apresenta baixa toxicidade aguda sob condições normais, sendo que, em ratos e camundongos, a dose oral letal, para 50% dos animais estudados, (DL50) foi de 15.000-18.000 mg/kg p.c., respectivamente.

Toxicidade subcrônica e crônica (esta, com duração superior a dois anos), incluindo a fase reprodutiva, não revelaram nenhum efeito adverso específico em camundongos e ratos alimentados com dieta contendo 4% de MSG. Estudos teratológicos e sobre o sistema reprodutor, utilizando a administração oral materna de MSG, indicaram que o feto e neonato não foram expostos ao GLU, presente na dieta materna, através do transporte placentário (Allen *et al.*, 1987; Gao *et al.*, 1994).

Apesar desses resultados, obtidos experimentalmente, permitirem que organizações atestem sobre a segurança do GLU consumido nos níveis recomendados pela população em geral, é recomendável que as organizações e profissionais envolvidos com nutrição e saúde tenham a responsabilidade de orientar a população para os efeitos indesejáveis que, em altas doses, o GLU pode provocar.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, D.; DELOHERY, J. & BAKER, G. “Monosodium glutamate induced asthma”. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 80(4): 530-537, 1987.

BARYŁKO-PIKIELNA, N. & KOSTYRA, E. “Sensory interaction of umami substances with model food matrices and its hedonic effect”. *Food Quality and Preference*. 18(5): 751-758, 2007.

BELLISLE, F. “Experimental studies of food choices and palatability responses in european subjects exposed to the umami taste.” *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 17(Suppl 1): 376-379, 2008.

BODNÁR, I. *et al.* “Effect of neonatal treatment with monosodium glutamate on dopaminergic and L-DOPA-ergic neurons of the medial basal hypothalamus and on prolactin and MSH secretion of rats”. *Brain Research Bulletin*. 55(6): 767-774, 2001.

BURRIN, D. G.; MICHAEL, J. J. & STOLL, B. “Emerging aspects of dietary glutamate metabolism in the developing gut”. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 17(Suppl 1): 368-371, 2008.

FERNSTROM, J. D. “Pituitary hormone secretion in normal male humans: acute responses to a large, oral dose of monosodium glutamate. *The Journal of Nutrition*. 130(4S Suppl): 1053S-1057S, 2000.

FREEMAN, M. “Reconsidering the effects of monosodium glutamate: a literature review”. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*. 18(10): 482-486, 2006.

GAO, J. *et al.* “Transplacental neurotoxic effects of monosodium glutamate on structures and functions of specific brain areas of filial mice”. *Sheng Li Xue Bao*. 46(1): 44-51, 1994.

GONZÁLEZ J. E. *et al.* “Leptin: a peptide with therapeutic potential in the obese”. *Endocrinología y Nutrición*. 57(7): 322-327, 2010.

HETRICK, E. M. & SCHOENFISCH, M. H. “Analytical chemistry of nitric oxide”. *Annual Review of Analytical Chemistry*. 2: 409-433, 2009.

IWASE, M. *et al.* “Obesity induced by neonatal monosodium glutamate treatment in spontaneously hypertensive rats: an animal model of multiple risk factors”. *Hypertens Res*. 21(1): 1-6, 1998.

JANECZKO, M. J. *et al.* “Extensive gut metabolism limits the intestinal absorption of excessive supplemental dietary glutamate loads in infant pigs”. *The Journal of Nutrition*. 137(11): 2384-2390, 2007.

JÉQUIER, E. “Leptin signaling, adiposity, and energy balance”. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 967: 379-388, 2002.

JINAP, S. & HAJEB, P. “Glutamate. Its applications in food and contribution to health”. *Appetite*. 55(1): 1-10, 2010.

KHROPYCHEVA, R. *et al.* “Dietary monosodium glutamate enhances gastric secretion”. *The Journal of Medical Investigation*. 56 Suppl: 218-223, 2009.

KONDOH, T. & TORII, K. “MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male sprague-dawley rats”. *Physiology & Behavior*. 95(1-2): 135-144, 2008a.

KONDOH, T. & TORII, K. “Brain activation by umami substances via gustatory and visceral signaling pathways, and physiological significance”. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 31(10): 1827-1832, 2008b.

KWOK, R. H. “Chinese-restaurant syndrome”. *The New England Journal of Medicine*. 278(14): 796, 1968.

MALULY, H. D. B.; ARISSETO-BRAGOTTO, A. P. & REYES F. G. R. Monosodium glutamate as a tool to reduce sodium in foodstuffs: Technological and safety aspects. *Food Sci. Nutr.* 5(6): 1039-1048, 2017.

MISKOWIAK, B. & PARTYKA, M. "Effects of neonatal treatment with MSG (monosodium glutamate) on hypothalamo-pituitary-thyroid axis in adult male rats". *Histology and Histopathology.* 8(4): 731-734, 1993.

NAKAMURA, E. *et al.* "New frontiers in gut nutrient sensor research: luminal glutamate-sensing cells in rat gastric mucosa". *Journal of Pharmacological Sciences.* 112(1): 13-18, 2010.

NEWMAN, A. J. *et al.* "The administration of monosodium L-glutamate to neonatal and pregnant rhesus monkeys". *Toxicology.* 1(3): 197-204, 1973.

NIIJIMA, A. "Reflex effects of oral, gastrointestinal and hepatoportal glutamate sensors on vagal nerve activity". *The Journal of Nutrition.* 130(4S Suppl): 971S-973S, 2000.

NINOMIYA, Y. *et al.* "Responses to umami substances in taste bud cells innervated by the chorda tympani and glossopharyngeal nerves". *The Journal of Nutrition.* 130(4S Suppl): 950S-953S, 2000.

SHIGEMURA, N. *et al.* "Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception". *PloS One.* 4(8): e6717, 2009.

ŚWIECZ, E. *et al.* "The effects of supplementing a low-protein threonine-deficient diet with different sources of non-essential amino acids on nitrogen retention and gut structure in young pigs". *Archives of Animal Nutrition.* 64(1): 22-35, 2010.

TOKAREV, D. *et al.* "Treatment of neonatal rats with monosodium glutamate attenuates the cardiovascular reactivity to phenylephrine and angiotensin II". *Physiol. Res.* 46(3): 165-171, 1997.

TOKAREV, D. & JEZOVÁ, D. "Effect of nitric oxide inhibition on blood pressure and corticosterone responses in adult rats neonatally treated with glutamate". *Physiol Res.* 49(Suppl 1): S87-S94, 2000.

TORII, K.; UNEYAMA, H. & NAKAMURA, E. "Physiological roles of dietary glutamate signaling via gut-brain axis due to efficient digestion and absorption." *Journal of Gastroenterology.* 48(4): 442-451, 2013.

TOYOMASU, Y. *et al.* “Intragastric monosodium L-glutamate stimulates motility of upper gut via vagus nerve in conscious dogs”. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 298(4): R1125-R1135, 2010.

WILLIAMS, A. N. & WOESSNER, K. M. “Monosodium glutamate ‘allergy’: menace or myth?”. *Clin Exp Allergy.* 39(5): 640-646, 2009.

WOODS, R. K. *et al.* “The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant”. *J Allergy Clin Immunol.* 101(6 Pt 1): 762-771, 1998.

XIONG J. S.; BRANIGAN D. & LI, M. “Deciphering the MSG controversy”. *Int J Clin Exp Med.* 2(4): 329-336, 2009.

YANG, W. *et al.* “The monosodium glutamate symptom complex: assessment in a double-blind, placebo-controlled, randomized study”. *J Allergy Clin Immunol.* 99(6, Part 1): 757-762, 1997.

