

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DO GLUTAMATO RELACIONADOS À OBESIDADE

Manuel E. Baldeón

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como síndrome metabólica e obesidade são problemas de saúde pública (López-Jaramillo *et al.*, 2018; Cuevas *et al.*, 2011). Estima-se que essas doenças aumentem acentuadamente em todo o mundo, mas principalmente nos países em desenvolvimento. A obesidade é um problema presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (Smyth & Heron, 2006) e afeta indivíduos de todas as idades e estratos socioeconômicos (Prabhakaran *et al.*, 2017; Smyth & Heron, 2006). Nas últimas décadas, o número de indivíduos com excesso de peso, sobrepeso e obesidade aumentou drasticamente na maioria das sociedades do mundo. Em vista disso, a partir 1997, a obesidade tem sido considerada um problema de saúde pública com características de epidemia (James, 2004). Nos Estados Unidos, por exemplo, o aumento de sobrepeso e obesidade tem sido muito acentuado desde a década de 70 e, no início da década de 2010, 30% dos cidadãos americanos tinham obesidade e 64,5% sobrepeso, tanto em homens quanto em mulheres em todos os grupos étnicos estudados (Ogden *et al.*, 2002). Outros estudos indicam que, em 2004, 17,1% das crianças e adolescentes americanos tinham sobrepeso, enquanto que 66,3% dos adultos tinham sobrepeso e 32,2% tinham obesidade (Ogden *et al.*, 2006). Dados mais recentes também indicam uma associação linear positiva

entre excesso de peso e outras doenças crônicas, como hipertensão (Ryu *et al.*, 2019). No início da década de 2010, em países da América Latina como Argentina, Colômbia, México, Paraguai, Peru e Uruguai, estimou-se que aproximadamente 50% da população tinha sobrepeso e 15% obesidade (Eberwine, 2002). Nesse sentido, um estudo na população de adolescentes do Equador mostrou que 21,2% tinham excesso de peso, 13,7% tinham sobrepeso e 7,5% obesidade (Yepez *et al.*, 2008). Dados da última pesquisa nacional de saúde e nutrição no Equador indicam que a prevalência de sobrepeso e obesidade em crianças entre 5 e 11 anos foi de 29,9%, enquanto a prevalência em adultos foi de 62,8% (Freire *et al.*, 2014). Em um estudo recente de uma coorte de 2.000 adultos entre 35 e 70 anos de idade da província de Pichincha, no Equador, verificou-se que 45% das pessoas estavam com sobrepeso, 33% obesas e 69% com obesidade abdominal (Felix *et al.*, 2020). Esses dados indicam que o número de pessoas com excesso de peso está aumentando e que este é um problema generalizado.

O excesso de peso, sobrepeso e obesidade estão associados às chamadas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como hipertensão arterial, diabetes mellitus, câncer, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, que são as principais causas de enfermidade e morte no mundo (Batal *et al.*, 2018; WHO, 2004). Estima-se que aproximadamente 18 milhões de pessoas morrem a cada ano por problemas cardiovasculares (Hossain *et al.*, 2007). O custo econômico e social do excesso de peso para o indivíduo e para a sociedade é, portanto, muito elevado. Em países desenvolvidos, 2 a 7% de todo o cuidado médico é dedicado exclusivamente para o tratamento da obesidade. Em 2001, nos Estados Unidos foram gastos aproximadamente US\$123 bilhões de dólares para tratar a obesidade e problemas relacionados (Hossain *et al.*, 2007). Os enormes custos para o tratamento dessa enfermidade e as patologias associadas poderiam rapidamente oprimir as fracas economias dos países em desenvolvimento que ainda têm que cobrir altos custos gerados pela desnutrição e as doenças infecciosas (Batal *et al.*, 2018; Hossain *et al.*, 2007; Yach *et al.*, 2006).

É necessário indicar que obesidade e sobrepeso são termos frequentemente usados como sinônimos, embora esses termos definam duas entidades clínicas diferentes. A obesidade é definida como um transtorno metabólico que conduz a um acúmulo excessivo de energia na forma de gordura corporal. Por outro lado, o sobrepeso se manifesta como um maior peso corporal em relação ao valor esperado de acordo com a idade, gênero, e a relação peso/altura ou índice de massa corpórea [IMC = massa corporal (kg)/altura (metros)²] (Pi-Sunyer, 2000).

O estudo do IMC, portanto, permite identificar indivíduos com sobrepeso ou obesidade. O IMC é útil porque serve também para estabelecer riscos de hipertensão, diabetes tipo 2, doença cardiovascular e é utilizado também como guia para o tratamento de obesidade. Para classificar as pessoas com sobrepeso e obesidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2000) considera os seguintes pontos de corte:

Pontos de corte	IMC (kg/m²)
Baixo peso	Menor de 18,5
Peso normal	Entre 18,5 e 24,9
Sobrepeso	Entre 25 e 29,9
Obesidade grau I	Entre 30 e 34,9
Obesidade grau II (severa)	Entre 35 e 39,9
Obesidade grau III (mórbida)	Acima de 40

O problema da obesidade e suas patologias associadas é um fenômeno mais ou menos recente que tem aumentado nos últimos 40 anos. Este fato obriga à pergunta: “Por quê? Quais são as razões para este aumento? O que aconteceu com os seres humanos nesses anos para que essas doenças sejam agora tão comuns?”. Para tentar responder a estas perguntas, a seguir são discutidos os possíveis fatores que contribuem para o desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade.

Vários fatores determinam o desenvolvimento da obesidade: um deles é o resultado de um desequilíbrio entre o que o indivíduo consome de alimentos (energia consumida) e o que esse indivíduo utiliza dessa energia para viver (gasto de energia). Em condições de normalidade para um adulto, o consumo individual de energia é gasto no funcionamento das células do organismo quando o indivíduo está em repouso ou quando realiza qualquer atividade física. Neste caso, o consumo de energia é igual ao gasto energético. Se o balanço entre o consumo e o gasto de energia é eliminado, como no caso em que o consumo de energia é menor do que ele precisa para viver, o indivíduo pode sofrer de desnutrição. Por outro lado, se a energia que esse indivíduo consome é maior do que ele precisa para viver, essa pessoa pode, eventualmente, chegar a ter obesidade, em razão de que o excesso de energia consumida é armazenado como gordura no corpo. Portanto, o aumento do consumo de energia (excesso de alimentos) e/ou o uso limitado dessa energia (falta de atividade física) podem resultar em condições de obesidade devido ao desequilíbrio energético. No entanto, outros fatores, como a microbiota intestinal presente

em cada indivíduo, também podem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento da obesidade (Bouter *et al.*, 2017).

A evidência científica atual demonstra que fatores genéticos e ambientais (hábitos alimentares e atividade física) afetam o balanço energético, atuando sobre o funcionamento das células (fisiologia de cada indivíduo) e o comportamento das pessoas (Wood *et al.*, 2018; Speakman, 2004).

O peso de um adulto se mantém relativamente constante ao longo do tempo. Isso implica que a energia consumida pelo organismo é utilizada totalmente e, desta forma, a massa corporal é mantida. Para que isso ocorra, o organismo possui um complexo sistema fisiológico que regula o balanço energético e o armazenamento de energia (Barsh *et al.*, 2000). A seguir, são apresentados os componentes que determinam o balanço energético, especificamente o consumo, o gasto e o armazenamento de energia.

Em termos gerais, o consumo de energia depende da relação que existe entre a sensação de fome em contraste com a sensação de saciedade. Os centros de controle (grupos de neurônios) da fome e da saciedade se encontram na base do cérebro, no hipotálamo lateral e no hipotálamo ventromedial, respectivamente. Além disso, existem centros moduladores das sensações de fome e saciedade na amígdala temporal (Woods *et al.*, 1998). Atualmente há um grande interesse em identificar os sinais que regulam esses centros neuronais que controlam o balanço energético, visto que a identificação desses sinais que estimulam ou inibem esses centros seria de grande utilidade para combater a epidemia de obesidade.

Existem muitos fatores que servem de sinal para os centros hipotalâmicos de controle energético, entre os quais podemos citar fatores não biológicos (externos) como fatores sociais e disponibilidade de alimentos, entre outros. Essas variáveis são distintas para cada pessoa, a qual pode enfrentar diferentes circunstâncias de um dia para o outro, o que representaria que a quantidade de energia que cada pessoa consome (ingere) é variável com o tempo. Entretanto, apesar da variabilidade da quantidade de energia que é consumida pelo organismo, a massa corporal se mantém constante ao longo do tempo, devido à existência de um sistema que regula o balanço energético que controla a quantidade de energia que é armazenada na forma de gordura. Têm sido propostos diversos reguladores biológicos (internos) que estimulariam diretamente os centros da fome e da saciedade, como as concentrações sanguíneas de glicose, triacilgliceróis, ácidos graxos não esterificados e corpos cetônicos que estão presentes depois do consumo de alimentos e durante o jejum (Woods *et al.*, 1998). Assim, após a ingestão de alimentos o consequente aumento na concentração de glicose seria um sinal

de estímulo para a saciedade. Por outro lado, durante o jejum, o consequente aumento de corpos cetônicos estimularia o centro da fome. As concentrações sanguíneas dos metabólitos antes citados estão, por sua vez, reguladas pelo sistema endócrino, principalmente pelas concentrações de hormônios (insulina, glucagon, leptina e peptídeos intestinais). A ação desses peptídeos e hormônios em nível sistêmico mantém o controle do consumo de alimentos e sua utilização cada vez que uma pessoa consome um alimento (controle imediato) e também ao longo do tempo (controle mediato).

O controle hormonal do balanço energético é complexo. Por exemplo, durante o consumo de alimentos e imediatamente ao final do mesmo, a presença de alimentos no intestino e sua absorção estimulam a liberação de peptídeos intestinais como a colecistoquinina, peptídeo similar ao glucagon 1, glucagon, bombesina, leptina e insulina que circulam pela corrente sanguínea até o sistema nervoso central (SNC) para limitar o consumo de alimentos (Schwartz *et al.*, 2000). No SNC, particularmente no hipotálamo, estes hormônios atuam em grupos neuronais específicos, mediados por seus receptores, que determinam uma modificação de comportamento do indivíduo e este, para de comer. Essencial no modelo hormonal de controle energético é a ação do hormônio (peptídeo) leptina. A leptina é produzida principalmente no tecido adiposo e em menor quantidade no estômago e placenta (Friedman & Halaas, 1998).

A quantidade de leptina que é produzida por um indivíduo está relacionada com a quantidade de gordura armazenada. Assim, o armazenamento de energia na forma de gordura nos adipócitos provoca um aumento da síntese e liberação de leptina no sangue. Os níveis elevados de leptina, que indicam armazenamento de energia, são transmitidos ao SNC. No SNC, o estímulo de grupos neuronais específicos, os quais determinam que estes neurônios enviem sinais adrenérgicos para aumentar a utilização de energia armazenada, aumentando o metabolismo basal e a atividade física e, por outro lado, enviem sinais que comuniquem ao indivíduo a parar de se alimentar (Bates & Myers, 2003). Inversamente, quando há perda de peso por diminuição de gordura armazenada a concentração de leptina diminui, o hipotálamo não é estimulado por este hormônio e o SNC deixa de enviar sinais adrenérgicos, diminuindo o gasto energético. A queda de leptina também é um estímulo para que o indivíduo consuma alimentos e desta forma se restabeleça a reserva energética (Friedman & Halaas, 1998). Outro hormônio com funções semelhantes à leptina, associado ao controle do balanço energético, é a insulina. A leptina facilita a síntese e liberação de insulina. Pelo exposto, verifica-se que o controle do balanço energético é complexo.

Para complementar esta discussão sobre o controle do balanço energético e a manutenção da massa corporal, a seguir iremos nos referir ao gasto energético. O gasto, ou consumo, de energia pelo organismo pode ser dividido em três componentes: (1) taxa metabólica basal (TMB); (2) a geração de calor pela digestão dos alimentos; e (3) a atividade física. A TMB é responsável por dois terços do gasto energético total, e esta é a energia necessária para manter o funcionamento de todas as células do organismo, quando o indivíduo se encontra em descanso físico e mental, em um ambiente confortável, pelo menos 12 h após a ingestão de alimentos (De Girolami, 2003). O segundo componente representa apenas 10% do gasto energético total de um indivíduo e é a energia que se utiliza para digerir o alimento que ingressa no organismo para que este possa ser utilizado. Finalmente, a atividade física (que poderia incluir o exercício físico), representa entre 15-30% do gasto energético total (De Girolami, 2003). A atividade física de cada pessoa será distinta de acordo com as necessidades da mesma. Cada indivíduo controla voluntariamente esse gasto de energia que pode chegar a representar até 50% do gasto energético total. Isso indica que o uso de energia pela atividade física possui um papel importante na manutenção da massa corporal.

Tem sido demonstrado que o ambiente afeta o balanço energético, atuando sobre o funcionamento celular e o comportamento dos indivíduos. Nas últimas décadas, as modificações no ambiente, espelhadas na falta de atividade física e no consumo de alimentos ricos em energia, resultaram em um aumento no número de indivíduos com excesso de massa corpórea em todo o mundo. Neste ambiente “obesogênico”, os indivíduos realizam um mínimo de atividade física e consomem alimentos ricos em energia, como na situação em que assistem televisão por várias horas (WHO, 2004). As modificações das últimas décadas no ambiente têm sido associadas à urbanização, à globalização, ao desenvolvimento socioeconômico e ao avanço da tecnologia. Pela importância que representa a atividade física no balanço energético e, portanto, na massa corpórea, a OMS recomenda que todo indivíduo realize ao menos 30 minutos de atividade física diária, de intensidade moderada, para assim reduzir o risco de DCNT (WHO, 2004).

Pelo exposto, pode-se indicar que as causas do prevalente excesso de peso que afeta um grande número de pessoas ao redor do mundo são variadas. Fatores ambientais e genéticos estão envolvidos no desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade e nas patologias associadas, como diabetes, hipertensão e câncer. No entanto, não existe um fator causal único que seja responsável por esta epidemia que afeta atualmente todos os países do mundo. Porém, é importante ressaltar

que o excesso de consumo de energia em relação ao seu uso é a principal causa do ganho de peso. Além disso, a qualidade dos componentes dos alimentos e seus derivados também pode afetar o balanço energético, estimulando os sistemas reguladores hormonais, neuronais e do sistema imunológico, como é o caso das leguminosas (Muñoz *et al.*, 2018). Outros elementos relacionados ao excesso de peso são a falta de atividade física, a disponibilidade de alimentos (com alto ou baixo conteúdo energético), urbanização e o tabagismo (Romieu *et al.*, 2017).

GLUTAMATO E O CONTROLE DO BALANÇO ENERGÉTICO

Existe controvérsia sobre o papel do glutamato monossódico (MSG) no desenvolvimento da obesidade. A maioria dos estudos que relacionam o consumo de MSG e a obesidade têm sido realizados em modelos animais de experimentação, utilizando concentrações suprafisiológicas de MSG, por via parenteral (Bhattacharya *et al.*, 2011; Elfers *et al.*, 2011). Estudos epidemiológicos nos quais tem sido observada a associação entre o consumo de MSG e o excesso de peso não são conclusivos, e alguns deles apresentam problemas metodológicos (He *et al.*, 2008; Shi *et al.*, 2010; Bursley *et al.*, 2011). Por outro lado, estudos recentes têm demonstrado que o consumo de MSG poderia diminuir o desenvolvimento da obesidade, mas são necessários mais estudos para determinar os efeitos do MSG no controle do balanço energético.

Como indicado, um dos fatores ambientais que afetam o desenvolvimento da obesidade é a dieta. A maioria dos estudos que relacionam a dieta ao desenvolvimento da obesidade tradicionalmente se referem ao consumo excessivo de energia. No entanto, é importante considerar que os componentes da dieta também podem ter efeitos favoráveis que limitem o desenvolvimento de excesso de peso e patologias associadas (Teas *et al.*, 2009; Muñoz *et al.*, 2018). Nesse sentido, é importante observar que existem dados que demonstram que o consumo de proteínas, principalmente proteínas vegetais, diminui os problemas associados às DCNT, como o diabetes (Dove *et al.*, 2011; Baldeón *et al.*, 2012). Nos últimos anos, estudos sobre o reconhecimento no nível intestinal do aminoácido livre mais abundante tanto nas proteínas animais (incluindo o leite materno) como as de origem vegetal, o glutamato, estão contribuindo para a compreensão do papel desse aminoácido na regulação do balanço energético. Esse aminoácido livre, portanto, funciona como nutriente e também como mensageiro de informações no trato gastrointestinal (Uneyama, 2011). O papel do glutamato no quinto gosto básico (umami), após a estimulação de receptores específicos desse aminoácido nas papilas gustativas da língua, já está bem estabelecido. Em trabalho recente

com modelo animal, também foi descrito um sistema de reconhecimento gástrico e estimulação do nervo vago pelo glutamato da dieta (Uneyama *et al.*, 2006). Em complemento a esse trabalho, a expressão do receptor de glutamato, mGluR1, foi identificada na região apical das principais células do estômago. Nesse estudo, a estimulação com uma dieta contendo 1% de MSG resultou na modificação da expressão do pepsinogênio em nível gástrico (San Gabriel *et al.*, 2007). Os autores dessa pesquisa concluíram que o mGluR1 estaria envolvido na regulação da fase gástrica na digestão de proteínas. Por outro lado, em um elegante estudo projetado para determinar o efeito do consumo espontâneo de MSG na quantidade de ingestão e peso de ratos *Sprague-Dawley*, com diferentes dietas no conteúdo calórico, mostrou que os animais que consumiram glutamato apresentaram menor ganho de peso, menor acúmulo de gordura visceral e subcutânea e menores níveis de leptina do que os ratos controle, que não consumiram glutamato. Esses resultados foram evidentes tanto em ratos adultos como em ratos no período de desmame. Os autores desse estudo concluíram que os efeitos do glutamato poderiam estar mediados pelos receptores gástricos de glutamato que estariam funcionalmente associados a ramos do nervo vago. Também indicaram que é provável que as alterações observadas sejam devidas a um aumento do gasto energético e não a uma redução da ingestão de energia, ou a um atraso no desenvolvimento dos animais (Kondoh & Torii, 2008).

Por outro lado, estudos clínicos com população pediátrica e adulta também têm demonstrado o papel do glutamato no controle do balanço energético. Assim, em um estudo em que lactentes com menos de 4 meses de idade foram incluídos, foi testado se altas concentrações de glutamato nas fórmulas infantis poderiam proporcionar saciedade. Aos lactentes que participaram do estudo foi administrada uma de três tipos de fórmulas infantis isocalóricas: (1) fórmula baseada no leite de vaca (CMF – possui baixo conteúdo de aminoácidos livres); (2) fórmula com alto conteúdo de proteína hidrolisada (ePHF – possui alto conteúdo de aminoácidos livres); e (3) CMF suplementada com glutamato para concentrações aproximadas em ePHF (CMF+glu). Quando os bebês sinalizaram estar novamente com fome, eles foram alimentados com uma segunda refeição de CMF. Os resultados do estudo mostraram que nas primeiras refeições os bebês consumiram menos ePHF e CMF+glu do que CMF. Os bebês também mostraram maiores níveis de saciedade após o consumo de ePHF e CMF+glu do que para CMF; além disso, a relação de saciedade das crianças que consumiram ePHF e CMF+glu foram maiores do que para o CMF. Os autores sugeriram que, nos lactentes, o glutamato livre nas fórmulas infantis desempenha uma função importante na regulação da ingestão da fórmula e fazem um alerta para a alegação

de que a alimentação com fórmulas infantis prejudica a capacidade dos bebês de autorregular a ingestão de energia (Ventura *et al.*, 2012).

Em outro estudo clínico em que adultos com peso normal foram incluídos, foi testado se o consumo de MSG e inosinato-monofosfato (IMP) afetava o apetite, o consumo de energia e a seleção de alimentos. Os participantes receberam três tipos de caldos em três dias diferentes por 3 semanas consecutivas (200 mL): (1) caldo de galinha com baixa quantidade de energia; (2) caldo de galinha mais MSG; e (3) caldo de galinha mais MSG + inosinato. Após 15 minutos dos participantes terem recebido o caldo, foi lhes oferecida uma refeição/Bufferet composta por 16 lanches de diferentes sabores e conteúdos de gordura. Verificou-se que, após consumir os caldos com MSG ou MSG + inosinato, os voluntários consumiram menos quilocalorias tanto de lanches doces como de salgados, em comparação com aqueles que consumiram só o caldo. Os autores concluíram que o consumo de glutamato, em um caldo, por exemplo, poderia afetar o consumo subsequente de energia (Imada *et al.*, 2014).

Em um estudo complementar ao de Imada *et al.* (2014), foram avaliados os potenciais mecanismos neurocognitivos associados às observações do estudo descrito anteriormente. Nesse estudo, as variações foram avaliadas após a ingestão de um caldo de galinha com ou sem MSG adicionado (MSG+/MSG-). A ingestão do MSG+ foi associada a parâmetros de inibição comportamental associado ao consumo de alimentos em excesso e ao ganho de peso, a uma diminuição no consumo de gordura durante a refeição/buffet, a diminuição da fixação em pratos de comida e a maior ativação da região do córtex pré-frontal relacionada ao autocontrole. Os autores sugeriram que o MSG apresenta efeitos que facilitam processos cognitivos relacionados à alimentação saudável (Magerowski *et al.*, 2018).

Esses estudos apoiam a proposta da existência de um sistema de controle do balanço energético mediado pelo consumo de proteína/glutamato. Indicamos anteriormente que o consumo de calorias (carboidratos e gordura) pode resultar no acúmulo de tecido adiposo e na subsequente liberação de mediadores hormonais, como a leptina, que estimulam centros nervosos (saciedade) para que os indivíduos parem de comer e consumam a energia armazenada. Além disso, esse fenômeno de regulação por parte da leptina é evidenciado por uma diminuição no armazenamento de triacilgliceróis no tecido adiposo e uma diminuição na produção de leptina. Alguns autores chamam esse sistema de “lipostato” que regula o acúmulo de gordura e, portanto, o balanço energético (Speakman, 2004).

Com base nos estudos indicados anteriormente sobre o glutamato e seus efeitos a nível intestinal e orgânico em geral, gostaríamos de propor a existência de um “proteostato” para o controle do balanço energético. Assim, o glutamato livre dos alimentos e o liberado das proteínas da dieta no estômago estimularia o receptor mGluR1 nas células principais do estômago, resultando na estimulação eventual de fibras nervosas aferentes do nervo vago. Estas, estimulariam os centros nervosos centrais encarregados do controle e geração de calor, o que resultaria em um incremento no gasto de energia e na subsequente regulação do balanço energético, refletido no peso do indivíduo.

Com essa hipótese, se poderia explicar por que os lactentes que consomem leite materno (rico em glutamato livre) têm menos ganho de peso do que os bebês amamentados com fórmula. Igualmente, essa hipótese poderia explicar o efeito benéfico de dietas saudáveis, como a chamada dieta mediterrânea, rica em glutamato. Esses estudos são muito importantes à luz da atual epidemia de sobrepeso e obesidade no mundo. No entanto, são necessários mais estudos para estabelecer especificamente o efeito benéfico do glutamato na dieta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDEÓN, M. E. *et al.* “Hypoglycemic effect of cooked lupinus mutabilis and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes”. *Nutr Hosp.* 27(4): 1261-1266, 2012.
- BARSH, G. S.; FAROOQI, S. & O’RAHILLY, S. “Genetics of body-weight regulation”. *Nature.* 404(6778): 644-651, 2000.
- BATAL, M.; STEINHOUSE, L. & DELISLE, H. “The nutrition transition and the double burden of malnutrition”. *Med Sante Trop.* 28(4): 345-350, 2018.
- BATES, S. H. & MYERS, M. G. Jr. “The role of leptin receptor signaling in feeding and neuroendocrine function”. *Trends Endocrinol Metab.* 14(10): 447-452, 2003.
- BHATTACHARYA, T.; BHAKTA, A. & GHOSH, S. K. “Long term effect of monosodium glutamate in liver of albino mice after neo-natal exposure”. *Nepal Med Coll J.* 13(1): 11-16, 2011.
- BOUTER, K. E. *et al.* “Role of the Gut Microbiome in the Pathogenesis of Obesity and Obesity-Related Metabolic Dysfunction”. *Gastroenterology.* 152(7): 1671-1678, 2017.

BURSEY, R. G.; WATSON, L. & SMRIGA, M. “A lack of epidemiologic evidence to link consumption of monosodium L-glutamate and obesity in China”. *Am J Clin Nutr.* 94(3): 958-960, 2011.

CUEVAS, A.; ALVAREZ, V. & CARRASCO, F. “Epidemic of metabolic syndrome in Latin America”. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 18(2): 134-138, 2011.

DE GIROLAMI, D. “Balances Nutricionales”. In: *Fundamentos de valoración nutricional y composición corporal*. Buenos Aires, El Ateneo, 2003, pp. 11-17.

DOVE, E. R. *et al.* “Lupin and soya reduce glycaemia acutely in type 2 diabetes”. *Br J Nutr.* 106 (7): 1045-1051, 2011.

EBERWINE, D. “Perspectivas de salud, Globesidad: una epidemia en apogeo”. *Rev Org Panam Sal.* 7(3), 2002.

ELFERS, C.; RALSTON, M. & ROTH, C. L. “Studies of different female rat models of hypothalamic obesity”. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 24(3-4): 131-137, 2011.

FELIX, C. *et al.* “Low levels of awareness, treatment, and control of hypertension in Andean communities of Ecuador”. *J. Clin. Hypertens.* 22: 1530-1537, 2020.

FREIRE, W. B. *et al.* *Tomo I: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de la población ecuatoriana de cero a 59 años. ENSANUT-ECU 2012*. Quito, Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, 2014.

FRIEDMAN, J. M. & HALAAS, J. L. “Leptin and the regulation of body weight in mammals”. *Nature.* 395: 763-770, 1998.

HE, K. *et al.* “Association of monosodium glutamate intake with overweight in Chinese adults: the INTERMAP Study”. *Obesity.* 16(8): 1875-1880, 2008.

HOSSAIN, P.; KAWAR, B. & EL NAHAS, M. “Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge”. *N Engl J Med.* 356: 213-215, 2007.

IMADA, T. *et al.* “Supplementing chicken broth with monosodium glutamate reduces energy intake from high fat and sweet snacks in middle-aged healthy women”. *Appetite.* 79: 158-165, 2014.

JAMES, P. T. “Obesity: the worldwide epidemic”. *Clin Dermatol.* 22(4): 276-280, 2004.

KONDOH, T. & TORII, K. “MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats”. *Physiol Behav.* 95(1-2): 135-144, 2008.

LÓPEZ-JARAMILLO, P. *et al.* “Reevaluating nutrition as a risk factor for cardio-metabolic diseases”. *Colomb Med.* 49(2): 175-181, 2018.

MAGEROWSKI, G. *et al.* “Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and food choice”. *Neuropsychopharmacology.* 43(10): 2009-2016, 2018.

MUÑOZ, E. B. *et al.* “Gamma-conglutin peptides from Andean lupin legume (*Lupinus mutabilis* Sweet) enhanced glucose uptake and reduced gluconeogenesis *in vitro*”. *Journal of Functional Foods.* 45: 339-347, 2018.

OGDEN, C. L. *et al.* “Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000”. *JAMA.* 288(14): 1728-3212, 2002.

OGDEN, C. L. *et al.* “Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004”. *JAMA.* 295(13):1549-1555, 2006.

PRABHAKARAN, D. *et al.* “Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages and essential interventions to address their burden in low- and middle-income countries”. In: PRABHAKARAN, D, *et al.* (ed.). *Cardiovascular, respiratory, and related disorders.* 3. ed. Washington (DC), The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2017.

PI-SUNYER, F. X. “Obesity: criteria and classification”. *Proc Nutr Soc.* 59(4): 505-509, 2000.

ROMIEU, I. *et al.* “Energy balance and obesity: what are the main drivers?”. *Cancer Causes Control.* 28(3): 247-258, 2017.

RYU, S. *et al.* “Secular trends in the association between obesity and hypertension among adults in the United States, 1999-2014”. *Eur J Intern Med.* 62: 37-42, 2019.

SAN GABRIEL, A. M. *et al.* “mGluR1 in the fundic glands of rat stomach”. *FEBS Lett.* 581(6): 1119-1123, 2007.

SCHWARTZ, M. W. *et al.* “Central nervous system control of food intake”. *Nature*. 404: 661-671, 2000.

SHI, Z. *et al.* “Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study Chinese adults”. *Br J Nutr*. 104(3): 457-463, 2010.

SMYTH, S. & HERON, A. “Diabetes and obesity: the twin epidemics”. *Nat Med*. 12(1): 75-80, 2006.

SPEAKMAN, J. R. “Obesity: The integrated roles of environment and genetics”. *J Nutr*. 134(8): 2090S-2105S, 2004.

TEAS, J. *et al.* “Could dietary seaweed reverse the metabolic syndrome?”. *Asia Pac J Clin Nutr*. 18(2): 145-154, 2009.

UNEYAMA, H. “Nutritional and physiological significance of luminal glutamate-sensing in the gastrointestinal functions”. *Yakugaku Zasshi*. 131(12): 1699-1709, 2011.

UNEYAMA, H. *et al.* “Luminal amino acid sensing in the rat gastric mucosa”. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 291(6): G1163-1170, 2006.

VENTURA, A. K.; BEAUCHAMP, G. K. & MENNELLA, J. A. “Infant regulation of intake: the effect of free glutamate content in infant formulas”. *Am J Clin Nutr*. 95(4): 875-881, 2012.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO convention, Geneva, 1999”. *WHO Technical Report Series 894*, Geneva, 2000.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. “Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Fifty-seventh World Health Assembly, Resolution WHA57.17”. 2004. Disponível em https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf. Acesso em 2/3/2020.

WOOD, A. C. “Gene-environment interplay in child eating behaviors: what the role of ‘nature’ means for the effects of ‘nurture’”. *Curr Nutr Rep*. 7(4): 294-302, 2018.

WOODS, S. C. *et al.* “Signals that regulate food intake and energy homeostasis”. *Science*. 280(5368): 1378-1383, 1998.

YACH, D.; STUCKLER, D. & BROWNELL, K. D. “Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes”. *Nat Med.* 12(1): 62-66, 2006.

YÉPEZ, R.; CARRASCO, F. & BALDEÓN, M. E. “Prevalencia de sobrepeso y obesidad en estudiantes adolescentes ecuatorianos del área urbana”. *ALAN.* 58(2): 139-143, 2008.