

ASPECTOS ENDOCRINOS DEL GLUTAMATO

*Miguel Arcanjo Areas
André Schwambach Vieira*

1. EFECTOS FISIOLÓGICOS

El glutamato monosódico (GMS) y todas las demás sales del ácido glutámico disociadas en soluciones acuosas son idénticos al propio ácido glutámico (GLU), el cual se encuentra ligado a muchos alimentos proteicos y también en su forma libre, en determinados alimentos. El GMS se utiliza en la industria alimentaria para aumentar el sabor de alimentos como sopas, salsas, pizzas y condimentos, consumidos principalmente por la población de los países asiáticos. Además se usa para reducir el contenido de sodio en los alimentos (Maluly *et al.*, 2017).

Aproximadamente, el 95% del GLU derivado del alimento (ligado o añadido) es utilizado como fuente de energía por el enterocito de la mucosa intestinal. En individuos adultos sanos, el GLU puede ser sintetizado de forma endógena en cantidades adecuadas y, por lo tanto, es considerado un aminoácido no esencial, siendo su *turnover* diario de aproximadamente 48 g (Świąch *et al.*, 2010). En la luz intestinal, la cinética de absorción del GLU proveniente de los alimentos proteicos es influenciada por el tiempo de retención en el estómago, por la mezcla con el quimo en el intestino y además por el intenso catabolismo de los aminoácidos no esenciales en la mucosa intestinal (Burrin *et al.*, 2008).

Estudios recientes comprueban que el GLU es el sustrato oxidativo más importante de la mucosa intestinal, además de ser un precursor específico para los aminoácidos arginina y prolina, así como también es un elemento clave para los neurotransmisores entéricos. Este hecho puede constituirse en un potencial terapéutico para la mejora de la función intestinal de neonatos (Janeczko *et al.*, 2007). De esta manera, se puede deducir que el GLU de la dieta sería un factor indispensable para mantener la integridad funcional de la mucosa intestinal.

La absorción del GLU a través de la membrana del enterocito ocurre por transportadores independientes del Na⁺, y no hay diferencias de captación en el lumen entre el GLU liberado de proteínas, el GLU libre o el GLU como un aditivo alimentario (Janeczko *et al.*, 2007). Por otro lado, la barrera placentaria controla la transferencia de glutamina al feto en situaciones de alta concentración plasmática materna debido a que el metabolismo placentario del GLU constituye un factor fisiológico limitante dosis-dependiente (Gao *et al.*, 1994).

De hecho, un estudio con hembras primates no humanas demostró que solo una pequeña fracción del GLU materno administrado por vía intravenosa fue transferida a la circulación fetal, porque la placenta es capaz de extraer el GLU tanto de la circulación materna como de la fetal para usarlo como una importante fuente de energía (Gao *et al.*, 1994). A fin de saber los niveles plasmáticos a partir de los cuales este fenómeno ocurre, se administraron por vía intravenosa diferentes concentraciones de GMS a hembras de monos *Rhesus* preñadas. Las placentas de estos animales presentan características morfológicas y fisiológicas similares a la placenta humana. Se observó que hubo un aumento del nivel plasmático fetal superior a 440 µg/mol/L solo cuando los animales fueron expuestos a una alta concentración de GMS (0,40 g/kg p.c.) asociado a un alto nivel plasmático materno (2800 µg/mol/L), valor muy superior a la concentración basal (50 µg/mol/L). Un nivel plasmático materno entre 2000 y 2500 µg/mol/L fue identificado como barrera limitante para la transferencia del GLU materno al feto (Newman *et al.*, 1973).

Estudios electrofisiológicos y conductuales sugieren que el GLU es una de las moléculas responsables por el quinto gusto básico (umami), diferente del gusto dulce, ácido, salado y amargo o de la combinación de ellos (Jinap & Hajeb, 2010). Estudios electrofisiológicos en perros, realizados con fibras eferentes del nervio cuerda del tímpano, demostraron la existencia de células gustativas responsivas a la aplicación de GLU en la lengua, independientemente de la estimulación de receptores de sodio (Ninomiya *et al.*, 2000). Estudios en ratas identificaron un tipo de receptor para el gusto umami con semejanzas farmacológicas al receptor

metabotrópico para el GLUsubtipo-4 (mGLU-R4). En los seres humanos, estos fueron relacionados con la percepción e intensidad del gusto umami para una variedad de agonistas de receptores del GLU, probablemente metabotrópico, similar al mGLU-R4 (Shigemura *et al.*, 2009). Además, también se detectaron receptores de GMS en el interior del estómago de perros, asociados con el aumento de la motilidad posprandial y con la aceleración del vaciado gástrico, siendo la señal mediada por el nervio vago. (Toyomasu *et al.*, 2010). La administración de GMS en el estómago, duodeno y vena porta activa las fibras nerviosas aferentes vagales en el estómago, intestino e hígado, lo que sugiere la existencia de receptores sensibles al GMS asociados a la inervación vagal aferente presente en estas estructuras (Kondoh & Torii, 2008b). De hecho, se han encontrado receptores GLU metabotrópicos (mGLU) en células no neurales del estómago y en los intestinos de ratas (Nakamura *et al.*, 2010). Tales receptores parecen jugar un papel crucial en la sensibilidad del tracto gastrointestinal a la presencia de nutrientes en los alimentos, y su activación es de gran importancia tanto en la regulación local de la motilidad y secreción como en la modulación de la actividad en diferentes regiones del sistema nervioso (Torii *et al.*, 2013).

La adición de GLU mejora la palatabilidad y el sabor de los alimentos (Barylko-Pikielna & Kostyra, 2007). De esta forma, sales de sodio o calcio de GLU aumentan la aceptabilidad de nuevos sabores en la industria alimentaria. Además, contribuyen al mantenimiento de la ingesta de alimentos en personas con reducida sensibilidad quimiosensorial, como suele ocurrir en las personas mayores. De hecho, la reducción de las sensaciones gustativas y olfativas puede disminuir el apetito, proporcionando una ingesta alimentar insuficiente, situación que se produce a menudo con el envejecimiento.

El tratamiento sintomático de esta condición incluye la intensificación del sabor y del olor de los alimentos en un intento de compensar, en parte, la pérdida de estas sensaciones. Para eso, son utilizados alimentos más sabrosos o aditivos alimentarios que realcen el sabor como, por ejemplo, el GMS. El aumento de la palatabilidad puede aumentar el flujo salival. Esto permite una mayor acción de la saliva sobre la formación del bolo alimenticio al inicio de la digestión oral de hidratos de carbono y mayor actividad bactericida de componentes de la saliva (lisozima) en la cavidad bucal. De esta manera, se contribuye a la aceptación del alimento (Bellisle, 2008). Además de la producción de saliva, el gusto umami también estimula la producción del jugo gástrico, la secreción exocrina pancreática y la secreción de insulina, participando así de forma eficaz en la función gastrointestinal (Khropycheva *et al.*, 2009; Nijijima, 2000).

De esta manera, el GMS puede ser utilizado con cautela en la dieta a fin de aumentar la palatabilidad, así como también por especialistas en nutrición en la formulación de dietas sanas para personas que tienen baja ingesta de alimentos o problemas en las sensaciones olfativas y gustativas.

2. EFECTOS ADVERSOS

2.1. Sistema respiratorio

A partir de la descripción inicial del Síndrome del Restaurante Chino en 1968 (Kwok, 1968), se discute si la ingesta de GMS podría ser responsable por diferentes síntomas alérgicos como asma, urticaria y rinitis. En 1981, los investigadores relacionaron casos de crisis asmática con la ingesta de 2,5 g de GMS, añadiendo este síntoma a aquellos atribuidos al Síndrome del Restaurante Chino (Allen *et al.*, 1987). Posteriormente, otros investigadores condujeron un experimento con un grupo de individuos asmáticos, bajo la premisa de que la adición de GMS a la dieta sería la causa del problema respiratorio (Yang *et al.*, 1997). Durante ese lapso de tiempo, se realizó un estudio de doble ciego con personas asmáticas, placebo controlado, con seguimiento de la función pulmonar. No se observaron efectos significativos del GMS sobre la función respiratoria ni tampoco broncoespasmo (Woods *et al.*, 1998). Además, se evaluó la posibilidad de que la ingesta de GMS indujera broncoespasmo en 78 individuos asmáticos sensibles o no al GMS. No se observaron cambios significativos en la función pulmonar de estos individuos independientemente de su intolerancia al GMS (Williams & Woessner, 2009). De este modo, si por un lado hay alguna evidencia de que la ingestión de grandes dosis de GMS (43 g) por individuos con el estómago vacío, sin la ingesta concomitante de alimentos, podría provocar algunas de las reacciones alérgicas descritas anteriormente; por otro lado, sería inadecuado concluir que, en las condiciones recomendadas, el consumo de GMS pudiera inducir tales síntomas.

Entonces, no hay pruebas consistentes de que el aumento plasmático de GMS pueda desencadenar crisis asmáticas (Freeman, 2006).

2.2. Sistema nervioso central

La barrera hematoencefálica (BHE) restringe y regula el flujo de sustratos entre la circulación sanguínea y el sistema nervioso central. Para cruzar esta barrera, las sustancias deben presentar propiedades lipofílicas o ser acarreadas por transportadores específicos. El GLU es una sustancia polar; por lo tanto, su

afluencia pasiva se limita a menos del 1% de aquel que se produce en los vasos sanguíneos de otros tejidos. Aunque la BHE tiene baja permeabilidad al GMS, la presencia de transportadores con alta afinidad al glutamato, localizados en la membrana luminal de los capilares de la BHE, puede facilitar la captación del GMS y, de esta manera, su transporte hasta el cerebro. En el caso de lesiones en la BHE, el GLU de la sangre, en concentración plasmática considerada fisiológica, también puede atravesar esta barrera y causar efectos tóxicos al sistema nervioso central (Xiong *et al.*, 2009).

Como el tracto gastrointestinal tiene alta capacidad de metabolizar el GLU, la ingesta alimentar del GLU (libre o ligado) tiene poco impacto en los niveles plasmáticos. Sólo altas concentraciones (550 $\mu\text{mol/L}$, por ejemplo) pueden provocar un aumento transitorio en el nivel plasmático. Consecuentemente, el GLU derivado de alimentos (incluyendo el GMS en cantidades normales de menos de 1 g/día) no aumentaría el riesgo de efectos tóxicos para el sistema nervioso central en casos de lesión de la BHE, siempre y cuando la concentración plasmática no esté aumentada.

La glutamina actúa sobre el sistema nervioso central como un neurotransmisor excitatorio. Por lo tanto, el GLU debe mantenerse dentro de las células concomitantemente con bajas concentraciones extracelulares. Este hecho se verifica por la rápida eliminación del GLU liberado en el terminal sináptico por la acción de astrocitos, células nerviosas que son importantes para la nutrición de las neuronas, así como por el mecanismo de transporte activo proporcionado por la BHE. Esto asegura que el nivel de GLU en el líquido cerebrospinal sea ligeramente inferior a su concentración plasmática (Xiong *et al.*, 2009).

2.3. Sistema cardiovascular

Estudios en ratas adultas tratadas con GMS en el periodo neonatal mostraron una reducción de la presión arterial en respuesta a la inyección aguda de L-NAME (Tokarev & Jezová, 2000), sustancia inhibidora de la síntesis endotelial de óxido nítrico (NO). Esto porque el NO presenta un potente efecto vasodilatador (Hetrick & Schoenfisch, 2009). Además, el NO endotelial es uno de los más importantes moduladores del tono del músculo liso vascular. Por consiguiente, el efecto del GMS puede estar relacionado tanto con la alteración de la síntesis de NO endotelial como con anomalías en el tono del músculo liso vascular. De forma similar, otros estudios demostraron que la administración de GMS a ratas redujo la respuesta de la presión arterial tanto a la fenilefrina como a la angiotensina II. La fenilefrina es un agonista del receptor alfa-1-adrenérgico,

mientras que la angiotensina II es una sustancia endógena con potente acción vasoconstrictora. El tratamiento con GMS también redujo la reactividad vascular a la noradrenalina y a la serotonina (Tokarev *et al.*, 1997). Este hecho puede atribuirse a los probables efectos tóxicos causados por el GMS sobre el sistema nervioso central, alterando así el funcionamiento normal de la actividad simpática sobre el sistema cardiovascular (Tokarev *et al.*, 1997).

2.4. Sistema endocrino

La leptina (del griego *leptos* = magro) es una proteína secretada por adipocitos. Actúa sobre el sistema nervioso central (SNC), promoviendo una menor ingesta de alimentos y aumentando el metabolismo energético. Además afecta ejes hipotalámico-hipofisarios y regula mecanismos neuroendocrinos. La leptina es producida en el tejido adiposo blanco y en menor medida, en el tejido adiposo marrón, por los folículos de Graaf y placenta. La acción de la leptina en el sistema nervioso central (hipotálamo) promueve la reducción de la ingesta de alimentos y el aumento del gasto energético, además de regular la función neuroendocrina y aumentar el metabolismo de la glucosa y de las grasas. En personas con obesidad, mientras más grande es la cantidad de tejido adiposo, mayores son los niveles de leptina circulante. Este hallazgo es paradójico ya que altos niveles de leptina deberían disminuir el apetito y aumentar el gasto energético. De esta manera, de una forma similar a lo que ocurre en algunos individuos con diabetes mellitus, en los cuales los niveles de insulina están aumentados, es probable que en seres humanos con obesidad ocurra un aumento de la resistencia periférica a la leptina. La respuesta a esta paradoja se ha explicado por diversos mecanismos celulares, incluyendo un posible defecto en el transporte de la leptina a través de la barrera hematoencefálica, o por una menor expresión de los receptores de leptina en personas con obesidad, asociada con la ingesta de dietas ricas en grasas (González *et al.*, 2010; Jéquier, 2002).

Algunos investigadores han descrito un modelo experimental que se asemeja a la situación clínica del síndrome metabólico, calificado como obesidad neuroendocrina. Esta obesidad puede obtenerse en ratas por medio de la administración subcutánea de GMS. De este modo, la acción del GLU en ratas en el periodo neonatal, cuando la BHE no está plenamente desarrollada, resulta en efectos tóxicos a las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo. Esto altera la cascada de señalización de la acción hipotalámica de la leptina, causando por consiguiente, hiperfagia, obesidad e hiperleptinemia (Iwase *et al.*, 1998). Además de la obesidad, en animales de experimentación, se ha observado tam-

bién cese del crecimiento, déficit comportamental y alteraciones en la glucemia plasmática, como consecuencia de los efectos endocrinos inducidos por el GMS en animales de experimentación.

Sin embargo, a diferencia de los efectos de la administración subcutánea, ratas jóvenes y adultas que ingirieron espontáneamente agua con GMS al 1%, redujeron el aumento de peso corporal y la grasa abdominal, así como los niveles plasmáticos de leptina. En estos animales se observó también que la ingestión de GMS (1%) no influyó la longitud naso-anal, la masa magra, la ingesta de alimentos y la ingesta calórica, la presión arterial, los niveles plasmáticos de glucosa, insulina, triacilglicérols, colesterol total, albúmina ni de GLU. Tales efectos pueden haber sido mediados por los receptores del GLU presentes en el tracto gastrointestinal, asociados con la inervación aferente vagal o con la inervación aferente sensorial de la cavidad bucal (Kondoh & Torii, 2008a).

Con relación a la hormona del crecimiento, la administración subcutánea de GMS (4 mg/kg p.c.) en ratas neonatales indujo cambios endocrinos caracterizados por la reducción del crecimiento, obesidad y disminución del peso de la hipófisis, mientras que los parámetros tiroideos no se alteraron. Esto indica que los efectos inhibitorios del GMS en la producción de la GH y sobre la propia hipófisis no se verifican en el eje hipófisis-tiroides (Miśkowiak & Partyka., 1993). En cuanto a la prolactina (PR) y a la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la administración de GMS en ratas neonatas de ambos sexos no alteró las concentraciones plasmáticas de ambas hormonas (Bodnár *et al.*, 2001).

La acción del GMS sobre el eje hipotálamo-hipófisis se ejerce en una compleja red neuronal que involucra los sistemas monoaminérgicos y peptidérgicos. Así, la administración subcutánea de altas concentraciones de glutamato monosódico en ratas neonatas redujo en 40% el número de neuronas tuberoinfundibulares - tirosina hidroxilasa inmunopositivas (TH). Sin embargo, no alteró el número de células nerviosas tuberoinfundibulares L-aminoácido aromático descarboxilasa inmunopositivas (AADC). Esto indica que esta reducción se produjo principalmente en las células TH-positivas. Por otro lado, el GMS no alteró el número de neuronas TH y AADC inmunoreactivas de los sistemas dopaminérgico periventricular hipofisario y tuberohipofisario (Bodnár *et al.*, 2001).

Sin embargo, estudios en humanos han demostrado que la ingesta de GMS no altera la secreción hormonal de la hipófisis anterior. Por tanto, no modifica las secreciones de GH, TSH y LH. Esto sugiere que el glutamato derivado de la dieta, de acuerdo con las recomendaciones nutricionales, no penetra en las regiones hipotalámicas que controlan la función de la adenohipófisis (Fernstrom, 2000).

3. TOXICIDAD

De manera general, el GLU presenta baja toxicidad aguda en condiciones normales, siendo que en ratas y ratones, la dosis oral letal para el 50% de los animales estudiados (DL50) fue de 15000 y 18000 mg/kg p.c., respectivamente. Estudios de toxicidad subcrónica y crónica de duración superior a dos años, incluyendo la fase reproductiva, no revelaron ningún efecto adverso específico en ratas y ratones alimentados con dietas que contenían un 4% de GMS. Estudios teratológicos y sobre el sistema reproductivo, realizados después de la administración oral de GMS a la madre, indicaron que, mediante el transporte placentario, el feto y el neonato no fueron expuestos al GLU presente en la dieta materna (Gao *et al.*, 1994).

Pese a que estos resultados obtenidos de forma experimental permiten que algunas organizaciones garanticen la seguridad del GLU consumido en los niveles recomendados para la población en general, se aconseja que las organizaciones y los profesionales relacionados con la nutrición y la salud tengan la responsabilidad de orientar a la población sobre los efectos indeseables que puede causar el GLU en altas dosis.

4. REFERENCIAS 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.

MIŚKOWIAK, 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.

ŚWIĘCH, 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.