

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL GLUTAMATO RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

Manuel E. Baldeón

Las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como el síndrome metabólico y la obesidad son problemas de salud pública (López-Jaramillo *et al.*, 2018; Cuevas *et al.*, 2011). Se estima que estas enfermedades se incrementarán marcadamente a nivel mundial, pero especialmente en países en vías de desarrollo. La obesidad, en particular, es un problema que está presente tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados (Smyth & Heron, 2006), y afecta a sujetos de todas las edades y estratos socioeconómicos (Prabhakaran *et al.*, 2017; Smyth & Heron, 2006). En las últimas décadas, el número de personas con exceso de peso, sobrepeso y obesidad se ha incrementado drásticamente en la mayoría de las sociedades. Por ello, desde 1997, la obesidad ha sido considerada un problema de salud pública con características epidémicas (James, 2004). En Estados Unidos, por ejemplo, el incremento de sobrepeso y obesidad ha sido muy marcado desde los años 70 y, a inicios del decenio de 2010, el 30% de los ciudadanos de ese país tenían obesidad y 64,5% sobrepeso, tanto en hombres como en mujeres en todos los grupos étnicos estudiados (Ogden *et al.*, 2002). Otros estudios señalan que en 2004 el 17,1% de niños y adolescentes estadounidenses tenían sobrepeso, mientras que el 66,3% de los adultos tenían sobrepeso y el 32,2% obesidad (Ogden *et al.*, 2006). Datos

más recientes indican además, una asociación linear positiva entre el exceso de peso y otras enfermedades crónicas como la hipertensión (Ryu *et al.*, 2019). Para inicios de la década de 2010, en países de América Latina como Argentina, Colombia, México, Paraguay, Perú y Uruguay se estimó que aproximadamente el 50% de la población tenía sobrepeso y el 15% obesidad (Eberwine, 2002). En ese sentido, un estudio en la población de adolescentes en el Ecuador demostró que el 21,2% tenía exceso de peso, 13,7% tenía sobrepeso y 7,5% obesidad (Yépez *et al.*, 2008). Datos de la última encuesta nacional de salud y nutrición en el Ecuador indican que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños entre 5 a 11 años fue de 29,9% mientras que la prevalencia en adultos fue de 62,8% (Freire *et al.*, 2014). En un estudio reciente de una cohorte de 2000 adultos entre 35 y 70 años de edad de la provincia de Pichincha en Ecuador, se comprobó que el 45% de personas tenían sobrepeso, 33% obesidad y 69% obesidad abdominal (Felix *et al.*, 2020). Estos datos indican que el número de personas con exceso de peso se está incrementando y que es un problema generalizado en Ecuador, en la región y en el mundo.

El exceso de peso, sobrepeso y obesidad están asociados a las llamadas enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer, enfermedades cardiovasculares y cerebro vasculares, que son las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo (Batal *et al.*, 2018; WHO, 2004). Se estima que aproximadamente 18 millones de personas mueren cada año por problemas cardiovasculares (Hossain *et al.*, 2007). El costo económico y social del exceso de peso para el individuo y la sociedad es, por tanto, muy alto. En países desarrollados, entre el 2 y el 7% de todo el cuidado médico se dedica exclusivamente para tratar la obesidad. En el 2001, en Estados Unidos, se gastaron aproximadamente 123 billones de dólares para tratar la obesidad y problemas relacionados (Hossain *et al.*, 2007). Los enormes costos para el tratamiento de esta enfermedad y las patologías asociadas podrían rápidamente abrumar las débiles economías de los países en vías de desarrollo que todavía tienen que cubrir los altos costos generados por la desnutrición y las enfermedades infecciosas (Batal *et al.*, 2018; Hossain *et al.*, 2007; Yach *et al.*, 2006).

Es necesario indicar que los términos obesidad y sobrepeso frecuentemente son utilizados como sinónimos, aunque estos definen dos entidades clínicas diferentes. La obesidad se define como un trastorno metabólico que conduce a una excesiva acumulación de energía en forma de grasa corporal; en cambio, el sobrepeso se manifiesta como un mayor peso corporal en relación con el valor

esperado según edad, sexo, y la relación peso/talla o índice de masa corporal [IMC = peso corporal (kg)/talla (en metros)²] (Pi-Sunyer, 2000).

El estudio del IMC, por tanto, permite identificar fácilmente las personas con sobrepeso u obesidad. El IMC es útil porque sirve además para establecer riesgos de hipertensión, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y se ha utilizado también como guía para el tratamiento de la obesidad. Para clasificar a las personas con sobrepeso y obesidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2000) considera los siguientes puntos de corte:

Puntos de corte	IMC (kg/m ²)
Bajo peso	Menor de 18,5
Peso normal	Entre 18,5 y 24,9
Sobrepeso	Entre 25 y 29,9
Obesidad grado I	Entre 30 y 34,9
Obesidad grado II (severa)	Entre 35 y 39,9
Obesidad grado III (mórbida)	Mayor de 40

Se ha indicado que el problema de la obesidad y de las patologías asociadas es un fenómeno más o menos reciente que se ha incrementado en los últimos 50 años. Esto obliga a preguntarse ¿por qué?, ¿cuáles son las razones de este incremento?, ¿qué ha pasado con los seres humanos en estos años para que estas enfermedades sean más comunes?. Para tratar de responder a estas interrogantes, a continuación, se discuten los posibles factores que contribuyen al desarrollo del sobrepeso y de la obesidad.

Varios factores determinan el desarrollo de la obesidad. Uno de ellos se podría relacionar a un desequilibrio entre lo que un individuo come (energía consumida) y lo que ese individuo utiliza de esa energía para vivir (gasto de energía). En condiciones de normalidad para un adulto, lo que un individuo consume de energía se gasta en el funcionamiento de las células del organismo cuando el sujeto está en reposo o realizando cualquier actividad física, el consumo de energía es igual al gasto de energía. Si este equilibrio entre ingesta y consumo se rompiera, un individuo podría sufrir de desnutrición en el caso de que la energía que consume sea menor que la que necesita para vivir. Por otro lado, si la energía que esa persona consume es mayor que la que necesita para vivir, esa persona puede eventualmente llegar a tener obesidad, en razón de que el exceso de energía consumida se almacena en forma de grasa en el organismo. Por tanto, un incremento en el ingreso de energía (exceso de comida) o el limitado uso de esa

energía (inactividad física) pueden resultar en la condición de obesidad debido a que se ha creado un desequilibrio energético. Sin embargo, otros factores como la microbiota intestinal presente en cada individuo podrían también tener un papel protagonista en el desarrollo de la obesidad (Bouter *et al.*, 2017).

La evidencia científica actual demuestra que factores genéticos y medioambientales (hábitos de alimentación y actividad física) afectan el balance energético actuando sobre el funcionamiento celular (fisiología de cada individuo) y el comportamiento de las personas (Wood *et al.*, 2018; Speakman, 2004).

El peso de un adulto se mantiene relativamente constante en el tiempo, lo que implica que la energía que ingresa al organismo se utiliza en su totalidad y, de esta forma, se mantiene el peso corporal. Para que esto ocurra, el organismo posee un complejo sistema fisiológico que regula el balance energético y el almacenamiento de energía (Barsh *et al.*, 2000). A continuación, se revisan los componentes que determinan el balance energético, específicamente el consumo, el gasto y el almacenamiento de energía.

En términos generales, el consumo de energía depende de la relación que existe entre la sensación de hambre en contraste con la sensación de saciedad. Los centros de control (grupos de neuronas) del hambre y la saciedad se encuentran en la base del cerebro, en el hipotálamo: en el hipotálamo lateral y en el hipotálamo ventromedial, respectivamente. Además, existen centros moduladores de las sensaciones de hambre y saciedad en la amígdala temporal (Woods, *et al.*, 1998). Actualmente, existe un gran interés por identificar las señales que regulan estos centros neuronales que controlan el balance energético, ya que la identificación de las señales que estimulan o inhiben estos centros sería de gran utilidad para contrarrestar la epidemia de obesidad.

Existen muchos factores que sirven de señal a los centros hipotalámicos del control energético: factores no biológicos (externos), como factores sociales, disponibilidad de alimentos, entre otros. Estas variables son distintas para cada persona ya esta puede enfrentar diferentes circunstancias de un día para el otro, lo que representaría que la cantidad de energía que cada persona consume (come) es variable en el tiempo. Sin embargo, a pesar de esta variabilidad, el peso corporal se mantiene constante a lo largo del tiempo, debido a que existe un sistema que regula el balance energético mediante el control de la cantidad de energía que se almacena en forma de grasa. Se han propuesto varios reguladores biológicos (internos) que directamente estimularían los centros del hambre y de la saciedad, como las concentraciones sanguíneas de glucosa, triglicéridos, ácidos grasos no esterificados y cuerpos cetónicos que están presentes después

del consumo de comida o durante el ayuno (Woods, *et al.*, 1998). Así, después de comer, el consecuente incremento en la concentración de glucosa sería una señal que estimula la saciedad. Por otro lado, durante el ayuno, el consiguiente incremento de cuerpos cetónicos estimularía el centro del hambre. Las concentraciones sanguíneas de los metabolitos antes indicados están, a su vez, reguladas por el sistema endocrino, principalmente por las concentraciones de las hormonas, insulina, glucagón, leptina y péptidos intestinales. La acción de estos péptidos y hormonas a nivel sistémico mantiene un control del consumo de alimentos y su utilización cada vez que la persona ingiere una comida (control inmediato) y también a lo largo del tiempo (control mediato).

El control hormonal del balance energético es complejo. Por ejemplo, durante el consumo de comida, e inmediatamente al final de la misma, la presencia de esta en el intestino y su absorción estimulan la liberación de péptidos intestinales como la colecistoquinina, péptido similar al glucagón 1, glucagón, bombesina, leptina e insulina que viajan por la sangre al sistema nervioso central (SNC) para limitar el consumo de alimentos (Schwartz, *et al.*, 2000). En el SNC, particularmente en el hipotálamo, estas hormonas actúan en grupos neuronales específicos por medio de sus receptores, lo que determina un cambio de comportamiento de la persona y esta deja de comer. La hormona (péptido) leptina tiene un papel central en un modelo hormonal de control energético. Esta molécula es producida principalmente en el tejido adiposo, y en menor cuantía en el estómago y la placenta (Friedman & Halaas, 1998).

La cantidad de leptina que se produce en una persona está relacionada con la cantidad de grasa almacenada. Así, el almacenamiento de energía en forma de grasa en los adipositos provoca un incremento en la síntesis y liberación de leptina en la sangre. Los niveles altos de leptina que indican almacenamiento de energía son transmitidos al SNC. En el SNC, la estimulación de grupos neuronales específicos determina que estas neuronas envíen señales adrenérgicas para estimular el uso de la energía almacenada al aumentar el metabolismo basal y la actividad física, y, por otro lado, señales que instruyan al sujeto a que cese de comer (Bates & Myers, 2003). Por otro lado, cuando existe pérdida de peso por disminución de grasa almacenada, la concentración de leptina disminuye, el hipotálamo no es estimulado por esta hormona y el SNC deja de enviar señales adrenérgicas y el gasto de energía disminuye. La disminución de los niveles de leptina también es un estímulo para que la persona consuma alimentos y de esta forma se restablezca la reserva energética (Friedman & Halaas, 1998). Otra hormona con funciones similares a la leptina asociada con

el control del balance energético es la insulina. La leptina facilita la síntesis y liberación de insulina. Lo anteriormente expuesto muestra que el control del balance energético es complejo.

Para complementar esta discusión sobre el control del balance energético y el mantenimiento del peso corporal, nos referiremos ahora al gasto de energía. El gasto, o consumo, de energía por el organismo se puede dividir en tres componentes: (1) tasa metabólica basal (TMB); (2) la generación de calor por la digestión de los alimentos; y (3) la actividad física. La TMB representa las dos terceras partes del gasto energético total; esta es la energía que es necesario gastar para mantener en funcionamiento todas las células del organismo cuando la persona se encuentra en descanso físico y mental, en un ambiente confortable por lo menos 12 h luego de la ingesta de alimentos (De Girolami, 2003). El segundo componente representa apenas un 10% del gasto energético total de una persona y es la energía que se utiliza para digerir la comida que ingresa al organismo para que esta pueda ser utilizada. Finalmente, la actividad física, que podría incluir el ejercicio físico, representa entre el 15-30% del gasto energético total (De Girolami, 2003). La actividad física de cada persona será distinta de acuerdo con las necesidades de la misma: cada individuo controla voluntariamente este gasto de energía que puede llegar a representar hasta el 50% del gasto energético total. Esto indica que el uso de energía por la actividad física tiene un papel importante en el mantenimiento del peso corporal.

Se ha demostrado que el medioambiente afecta el balance energético actuando sobre el funcionamiento celular y el comportamiento de las personas. En las últimas décadas, los cambios en el medioambiente, reflejados en la falta de actividad física y en el consumo de alimentos energéticamente ricos, han resultado en el incremento del número de personas con exceso de peso en todo el mundo. En este medioambiente “obesógeno”, las personas tienen un mínimo de actividad física y consumen alimentos ricos en energía, por ejemplo cuando miran televisión por varias horas (WHO, 2004). Las modificaciones medioambientales de las últimas décadas han sido asociadas con la urbanización, la globalización, el desarrollo socioeconómico y el desarrollo de la tecnología (WHO, 2004). De acuerdo con la OMS, la inactividad física es un contribuyente importante para las muertes, debidas a las ECNT asociadas con la obesidad. Por la importancia que tiene la actividad física en el balance energético y, por tanto, en el peso corporal, la OMS recomienda que todo individuo haga al menos 30 min de actividad física diaria de moderada intensidad para reducir el riesgo de ECNT (WHO, 2004).

Por lo expuesto, se puede indicar que las causas del prevalente exceso de peso que afecta a un gran número de personas en todo el mundo son variadas. Factores medioambientales y genéticos están involucrados en el sobrepeso, obesidad y en las patologías asociadas como diabetes, hipertensión y cáncer. No obstante, no existe un elemento causal único que sea responsable de esta epidemia que actualmente afecta prácticamente a todos los países en el mundo. Sin embargo, es importante señalar que el exceso en el consumo de energía en relación al uso de la misma es la principal causa de la ganancia de peso. Además la calidad de los componentes de la comida y sus derivados también pueden tener un efecto en el balance energético al estimular los sistemas regulatorios hormonales, neuronales y del sistema inmunológico como es el caso de las leguminosas (Muñoz *et al.*, 2018). Otros elementos relacionados con el exceso de peso son la inactividad física, la disponibilidad de alimentos (con alta o baja energía), la urbanización y el uso del cigarrillo (Romieu *et al.*, 2017).

EL GLUTAMATO Y EL CONTROL DEL BALANCE ENERGÉTICO

Existe controversia sobre el papel del glutamato monosódico (GMS) en el desarrollo de la obesidad. La mayoría de los estudios que relacionan el consumo de GMS y la obesidad han sido realizados en modelos animales de experimentación utilizando concentraciones supra fisiológicas de GMS de forma parenteral (Bhattacharya *et al.*, 2011; Elfers *et al.*, 2011). Estudios epidemiológicos en los que se ha observado la asociación entre el consumo de GMS y el exceso de peso no han sido concluyentes, y algunos de ellos han tenido problemas metodológicos (He *et al.*, 2008; Shi *et al.*, 2010; Bursey *et al.*, 2011). Por otro lado, estudios recientes sugieren que el consumo de GMS podría disminuir el desarrollo de la obesidad, pero son necesarios más estudios para determinar los efectos del GMS en el control del balance energético.

Como se ha indicado, uno de los factores ambientales que afectan el desarrollo de la obesidad es la dieta. La mayoría de los estudios que relacionan la dieta con el desarrollo de obesidad tradicionalmente se refieren al exceso del consumo de energía. Sin embargo, es importante considerar que componentes de la dieta pueden tener también efectos favorables que limiten el desarrollo del exceso de peso y de las patologías asociadas (Teas *et al.*, 2009; Muñoz *et al.*, 2018). A este respecto, es importante notar que existen datos que demuestran que el consumo de proteína, especialmente proteína vegetal, disminuye problemas asociados a las ECNT como la diabetes (Dove *et al.*, 2011; Baldeón *et al.*, 2012). En los últimos años, estudios sobre el reconocimiento a nivel intestinal

del aminoácido libre más abundante tanto en proteínas animales (incluida la leche materna) como de origen vegetal, el glutamato, están contribuyendo a entender el papel de este aminoácido en la regulación del balance energético. Este aminoácido libre, entonces, funciona como nutriente y también como mensajero de información en el tracto gastrointestinal (Uneyama, 2011). Ya se encuentra bien establecido el papel del glutamato en la sensación del quinto sabor umami luego de la estimulación de receptores específicos de este aminoácido en los botones gustativos en la lengua. En un estudio con un modelo animal, se ha descrito también un sistema de reconocimiento gástrico y estimulación del nervio vago por parte del glutamato de la dieta (Uneyama *et al.*, 2006). Complementario a este trabajo, la expresión del receptor del glutamato, mGluR1, ha sido identificada en la región apical de las células principales del estómago. En ese estudio, la estimulación con una dieta que contenía 1% de glutamato monosódico resultó en la modificación de la expresión de pepsinógeno a nivel gástrico (San Gabriel *et al.*, 2007). Los autores de esa investigación concluyeron que el mGluR1 estaría involucrado en la regulación de la fase gástrica en la digestión de las proteínas. Por otro lado, en un elegante estudio diseñado para determinar el efecto del consumo espontáneo de glutamato monosódico en la cantidad de la ingesta y en el peso de ratas *Sprague-Dawley*, con diferentes dietas en contenido calórico, se demostró que los animales que consumieron glutamato ganaron menos peso, presentaron menos acumulación de grasa visceral y subcutánea, y niveles más bajos de leptina que las ratas control que no consumieron glutamato. Estos resultados se evidenciaron tanto en ratas adultas como en ratas en el periodo de destete. Los autores de ese estudio concluyeron que los efectos del glutamato podrían estar mediados por los receptores gástricos del glutamato que estarían funcionalmente asociados a ramas del nervio vago. Indicaron también que los cambios observados podrían deberse a un incremento en el gasto de energía y no a una disminución en la ingesta o a una disminución del crecimiento de los animales (Kondoh & Torii, 2008).

Por otro lado, estudios clínicos con población pediátrica y adulta han demostrado también el papel del glutamato en el control del balance energético. Así, en un estudio en el que se incluyeron lactantes menores de 4 meses de edad, se analizó si concentraciones altas de glutamato en las fórmulas infantiles podrían proveer saciedad. A los lactantes que participaron en el estudio se les administró, en tres reuniones diferentes, tres tipos de fórmulas infantiles isocalóricas: (1) fórmula a base de leche de vaca (CMF – tiene bajas concentraciones de aminoácidos libres); (2) fórmula con alto contenido de proteína hidrolizada (ePHF – tiene altas concentraciones de aminoácidos libres); y (3) CMF suplementada con glutamato

para concentraciones aproximadas de ePHF (CMF+glu). Luego del consumo de las fórmulas, a los niños se les amamantó con CMF cuando tuvieron hambre otra vez. Los resultados del estudio demostraron que los lactantes consumieron menos CMF+glu y ePHF que CMF en la primera comida. Además, los radios de saciedad de los niños que consumieron CMF+glu y ePHF fueron mayores que para el CMF. Los autores sugirieron que, en los lactantes, el glutamato libre en las fórmulas infantiles desempeña un papel importante en la regulación de la ingesta de la fórmula y hacen un alerta para la alegación de que la alimentación con fórmulas infantiles afecta la capacidad de los bebés de autorregular la ingesta de energía (Ventura *et al.*, 2012).

En otro estudio clínico en el que se incluyeron mujeres adultas con peso normal, se analizó si el consumo de glutamato (GMS) e inosina-5'-monofosfato (IMP) afectaba el apetito, el consumo de energía y la selección de los alimentos. Las participantes recibieron tres tipos de caldos en tres días diferentes durante 3 semanas consecutivas (200 mL): (1) caldo de pollo con baja cantidad de energía; (2) caldo de pollo más GMS; y (3) caldo de pollo más GMS+inosina. Después de 15 min de que las participantes recibieran el caldo, se les ofreció una comida de prueba/buffet que consistía en 16 tentempiés de diferentes sabores y contenido de grasa. Se observó que luego del consumo de los caldos con GMS o GMS+inosina, las voluntarias consumieron menos kilocalorías tanto de tentempiés dulce o de sal comparado a cuando consumieron el caldo solo. Los autores de ese estudio también concluyeron que consumir glutamato, en un caldo por ejemplo, podría afectar un posterior consumo de energía (Imada *et al.*, 2014).

En un estudio complementario al de Imada *et al.* (2014) se evaluaron los potenciales mecanismos neurocognitivos asociados con las observaciones del estudio antes descrito. En este estudio, las variaciones se evaluaron después de la ingestión de caldo de pollo con o sin GMS adicionado (GMS+/GMS-). La ingesta de GMS+ se asoció con parámetros de inhibición de conductas asociadas a comer en exceso y a ganar peso; una disminución en el consumo de grasa durante la comida de prueba/buffet; disminución en la fijación en los platos de la comida; y una mayor activación de la región de la corteza prefrontal relacionada con el autocontrol. Los autores propusieron que el GMS posee efectos que facilitan procesos cognitivos relacionados con una alimentación saludable (Magerowski *et al.*, 2018).

Estos estudios apoyan la idea de la existencia de un sistema de control de balance energético mediado por el consumo de proteína/glutamato. Hemos indicado anteriormente que el consumo de calorías (carbohidratos y grasa) puede

resultar en su acumulación en el tejido graso y la subsecuente liberación de mediadores hormonales como la leptina que estimulan centros nerviosos (saciedad) para que los sujetos dejen de comer y consuman la energía almacenada. Este fenómeno de regulación por parte de la leptina, además, se evidencia por una disminución en el almacenamiento de triglicéridos en el tejido graso y en una disminución en la producción de leptina. Algunos autores han denominado a este sistema como un “lipostato” que regula la acumulación de grasa y por tanto del balance energético (Speakman, 2004).

En base a los estudios indicados anteriormente sobre el glutamato y sus efectos a nivel intestinal y orgánico en general, nos gustaría proponer la existencia de un “proteostato” para el control del balance energético. Así, el glutamato libre de los alimentos y el que se libera de las proteínas de la dieta en el estómago estimularía el receptor mGluR1 en las células principales de este órgano, lo que resultaría en la eventual estimulación de fibras nerviosas aferentes del nervio vago. Estas estimularían centros nerviosos centrales encargados del control de la generación de calor, lo que resultaría en un incremento en el gasto de energía y la subsecuente regulación del balance energético, reflejado en el peso del individuo.

Con esta hipótesis, se podría explicar por qué los lactantes que consumen leche materna (rica en glutamato libre) tienen una ganancia de peso menor que los niños amamantados con fórmula. Igualmente esta hipótesis podría explicar el efecto benéfico de dietas saludables, como la llamada dieta mediterránea, rica en glutamato. Los estudios cobran mucha importancia ante la actual epidemia de sobrepeso y obesidad en el mundo. Sin embargo, se hacen necesarios más estudios para establecer específicamente el efecto benéfico del glutamato en la dieta.

REFERENCIAS 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. Disponible en <https://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf>. Acceso el 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.