

## Glutamato monosódico y suprasistema neuroendocrinoimmune murino

Monosodium glutamate and murine neuroendocrine-immune suprasystem

Alexander Ariel Padrón González<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9176-8565>

Edel Jiménez Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5147-9179>

Anisleidys Martínez Infante<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0558-6173>

Oliver Pérez Martín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8117-4939>

Miriam Lastre<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1672-4551>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital “Miguel Enríquez”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [paxander@infomed.sld.cu](mailto:paxander@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** El glutamato monosódico se emplea en humanos desde el pasado siglo como potenciador del sabor. Su inoculación parenteral en murinos durante el período neonatal causa lesiones en varios núcleos hipotalámicos.

**Objetivo:** Describir los efectos del glutamato monosódico sobre el sistema neuroendocrinoimmune en murinos.

**Metodos:** Se realizó una revisión de artículos de libre acceso en las bases de datos PubMed y SciELO entre enero de 2013 y julio de 2020. También se examinó el texto básico de la asignatura Sangre y Sistema Inmune de la carrera de medicina.

**Desarrollo:** Con independencia de su efecto adictivo, varios estudios defienden la inocuidad del glutamato monosódico. Sin embargo, este compuesto puede atravesar la barrera hematoencefálica de neonatos de murinos, y ocasionar trastornos metabólicos, reproductivos y del sistema inmune.

**Conclusiones:** El glutamato monosódico en roedores causa alteraciones en los órganos que integran el suprasistema neuroendocrinoimmune y, por tanto, afecta sus funciones homeostáticas. Los mecanismos patogénicos no se conocen con exactitud.

**Palabras clave:** monosodio glutamato; lactancia; reproducción; sistema inmune; sistema nervioso.

## ABSTRACT

**Introduction:** Monosodium glutamate has been used in humans since the last century as a flavor enhancer. Its parenteral inoculation in murine during the neonatal period causes lesions in several hypothalamic nuclei.

**Objective:** To describe the effects of monosodium glutamate on the neuroendocrine immune system in murine samples.

**Methods:** A review of open access articles in the PubMed and SciELO databases was conducted between January 2013 and July 2020. The basic text of the Blood and Immune System course of the medical school was also reviewed.

**Development:** Regardless of its addictive effect, several studies defend the safety of monosodium glutamate. However, this compound can cross the blood-brain barrier of murine neonates, causing metabolic, reproductive and immune system disorders.

**Conclusions:** Monosodium glutamate in rodents causes alterations in the organs that make up the neuroendocrine-immune suprasystem and, therefore, affects their homeostatic functions. The pathogenic mechanisms are not known exactly.

**Keywords:** monosodium glutamate; lactation; reproduction; immune system; nervous system.

Recibido: 27/03/2020

Aceptado: 17/09/2020

## Introducción

El ácido glutámico o glutamato (Glu) es un aminoácido no esencial, principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central (SNC) y precursor de los aminoácidos arginina, prolina e hidroxiprolina. Mantiene la sinapsis y la plasticidad neuronal, e interviene en el aprendizaje y la memoria.<sup>(1,2)</sup> La sal monosódica de glutamato o glutamato monosódico (GMS) se emplea, desde los romanos, como potenciador del sabor de los alimentos en diferentes culturas. En los seres vivos el glutamato monosódico se metaboliza a ácido glutámico.<sup>(1)</sup>

El consumo diario de alimentos con glutamato monosódico en Estados Unidos se estima entre 0,6-1,0 g; en Europa de 0,6-2,0 g y en Asia 3,0 g. Las agencias de víveres plantean que su empleo resulta seguro para la población. En Europa se establece como un nivel adecuado 30 mg/kg/día. Sin embargo, en la actualidad se ha incrementado la inclusión de este químico en productos elaborados.<sup>(2)</sup>

La ingesta de fuentes naturales de ácido glutámico aumenta las concentraciones de este en el organismo. Se ha descrito el llamado “Síndrome del restaurante chino” en personas sensibles al glutamato monosódico.<sup>(3)</sup> Ningún artículo cubano refiere el uso de esta sal en productos envasados.

La administración de esta sustancia a roedores durante los primeros 15 días de nacidos, cuando la barrera hematoencefálica es permeable, produce lesiones hipotalámicas. En los murinos adultos se encuentran trastornos metabólicos, reproductivos, hiperinsulinemia y obesidad.<sup>(4)</sup> El Departamento de Bioquímica del Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón” evaluó el efecto del glutamato monosódico en la inducción de un modelo de obesidad en ratas, pues las lesiones hipotalámicas causadas por este elemento afectan varias esferas del suprasistema neuroendocrinoimmune en ratones Balb/c. También se exploraron en estos animales y su descendencia los efectos sobre la reproducción, la lactancia, y la respuesta inmune vacunal sistémica y mucosal.<sup>(5)</sup> Por esa razón, el objetivo de la presente revisión fue describir los efectos del glutamato monosódico sobre el sistema neuroendocrinoimmune en murinos.

## Métodos

Se realizó una revisión de la bibliografía nacional e internacional sobre el tema en estudio. Se empleó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en la base de datos Pubmed y SciELO durante enero de 2013 a julio de 2020. Se utilizaron los términos de búsqueda según los descriptores del DeCS y MeSH. Se incluyeron los artículos correspondientes a estudios observacionales, revisiones y reportes de casos con información sobre los efectos del glutamato monosódico en el suprasistema neuroendocrinoimmune en ratones. Se excluyeron los artículos que duplicaban información, y los que contenían información incompleta o imprecisa. Se consultó también el libro de texto de la asignatura Sangre y Sistema Inmune de la carrera de medicina cubana.<sup>(6)</sup>

## Desarrollo

Las concentraciones de ácido glutámico resultan muy variables en los diferentes compartimientos de los organismos, en el plasma se estima de 50-100 mol/L. En el sistema nervioso central las concentraciones dentro de las células son mayores que en el espacio extracelular, lo cual permite la función neuronal y glial. Existen receptores de esta molécula en los tejidos que intervienen en la señalización celular, fundamentalmente en el cerebro, la médula espinal, los nervios, el corazón, los pulmones, el hígado, los testículos y el bazo; por consiguiente, estos podrían afectar sus funciones si se elevan los niveles basales de glutamato.<sup>(2,3)</sup>

El ácido glutámico se obtiene de la administración de glutamato monosódico, aunque existen otras fuentes naturales para conseguirlo. El glutamato monosódico se absorbe y se metaboliza rápidamente en los enterocitos para formar energía en forma de adenosín trifosfato (ATP). Una pequeña cantidad de glutamato va al hígado, se transamina y se emplea en la síntesis de alanina, aspartato, urea y glutamina.<sup>(2)</sup>

En el tracto gastrointestinal el glutamato favorece el crecimiento del epitelio, modula las acciones de las células del sistema inmune y la producción de citocinas proinflamatorias. Igualmente, permite mantener la integridad del tejido linfoide asociado a la mucosa gastrointestinal y contribuye a la producción

de la inmunoglobulina A (IgA), secretada en la lámina propia con importantes acciones inmunes en ese tejido.<sup>(6)</sup>

El ácido glutámico constituye el neurotransmisor excitatorio más importante del sistema nervioso central. Se sintetiza y almacena en neuronas glutaminérgicas, y se libera ante distintos estímulos. Regula las emociones, el aprendizaje, la memoria, el desarrollo y la plasticidad neuronal.<sup>(7)</sup> En condiciones fisiológicas no puede atravesar la barrera hematoencefálica. Por ello existen varias fuentes para obtenerlo; por ejemplo, la conversión de glutamina en los astrocitos, fuentes metabólicas de transaminación de aminoácidos y la síntesis a partir de alfa-cetoglutarato.<sup>(2,8)</sup>

La barrera hematoencefálica restringe la entrada del ácido glutámico a la membrana subluminal por la acción de proteínas transportadoras de alta afinidad, dependientes del ión  $\text{Na}^+$ . Las funciones de los órganos circunventriculares pueden afectarse por la variación de los niveles plasmáticos de glutamato porque no se encuentran protegidos por la barrera hematoencefálica.<sup>(2,9)</sup>

Los receptores ionotrópicos y metabotrópicos favorecen la internalización del ácido glutámico. Estos se hallan en neuronas, células gliales y endoteliales del cerebro, la barrera hematoencefálica y la hendidura sináptica. Los receptores transportadores de ácido glutámico o de aminoácidos de alta afinidad (TAA)1, TAA2 y TAA3 se acoplan a iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . Los transportadores de glutamato vesicular (TGLUV) facilitan su liberación en la vesícula durante la sinapsis neuronal según su gradiente.<sup>(9)</sup>

Aún no están esclarecidos los mecanismos de acción del ácido glutámico en el sistema nervioso central. Sin embargo, se postula que, si sus concentraciones extraneuronales se elevan de manera mantenida, se activan los receptores ionotrópicos del N-metil-D-aspartato (RNMDA) y metabotrópicos grupo I. Estos crean un canal para la entrada intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , que se une a la proteína calmodulina, y activa las enzimas proteínas quinasas, fosfolipasas, proteasas y óxido nítrico sintetasa.<sup>(9)</sup>

También se activan enzimas catabólicas, procesos liberadores de sustancias reactivas del oxígeno y mediadores inflamatorios, se provoca así la apoptosis celular; o sea, se establece un ciclo amplificador de toxicidad que ocasiona muerte neuronal e incapacidad de transmisión sináptica. De manera similar, estos mecanismos dañinos pueden desencadenarse en los tejidos periféricos. La enzima alanina aminotransferasa (ALAT) en el hígado, riñones, corazón y músculos, en condiciones fisiológicas, degrada el glutamato para evitar la toxicidad celular.<sup>(10)</sup>

El músculo esquelético, el tejido óseo, el páncreas, los pulmones y la piel poseen receptores para el ácido glutámico, constituyen sus reservorios y mantienen su homeostasis. Los mismos efectos excitotóxicos ocurrirían en estos tejidos y órganos periféricos, si sus concentraciones sobrepasaran los niveles normales.<sup>(7)</sup>

En el reino animal los roedores resultan los más afectados por el glutamato monosódico. En condiciones fisiológicas el glutamato proveniente de esta sustancia no atraviesa la barrera hematoencefálica; por tanto, no causa daño en el hipotálamo ni en la retina. Sin embargo, no se han descrito con exactitud los mecanismos etiopatogénicos de los efectos dañinos, hormonales o cerebrales, del glutamato monosódico.<sup>(2)</sup>

En 1968 Kwok describió el “síndrome del restaurante chino”: los alimentos asiáticos, condimentados con glutamato monosódico, provocaban a sus consumidores ardor en la piel, náuseas, cefaleas, entumecimiento, presión en la cara y dolor en el pecho. En personas sensibilizadas la ingestión de este producto genera cefalea, vértigo, sudoración, dolor abdominal, urticaria y crisis de asma bronquial; puede aparecer angioedema de 8 a 16 horas luego de consumirlo y persistir durante 24 horas. Otros científicos reportan aumento del apetito y obesidad.<sup>(11)</sup>

En los roedores la barrera hematoencefálica permanece abierta en los primeros 15 días posnatales; durante ese período la administración de altas concentraciones de glutamato monosódico por diferentes vías, activa los mecanismos dependientes de  $\text{Ca}^{2+}$  antes expuestos y causa la muerte neuronal. Las áreas más dañadas resultan el núcleo arqueado del hipotálamo, la eminencia media, el área postrema, la retina y la hipófisis. El daño en la zona hipofisiaria afecta el eje hipotalámico-pituitario-adrenal-inmune.<sup>(5,12)</sup>

Los animales tratados con glutamato monosódico desarrollan en la edad adulta obesidad con hiperinsulinemia e hiperleptinemia. Se ha demostrado aumento del estrés oxidativo, desbalance en los niveles plasmáticos hormonales, daños en la función renal pancreática y hepática. Además, se refieren cambios en los parámetros hematológicos, lipídicos, en los órganos genitales y cardiomegalia.<sup>(5,13)</sup>

## Efectos del glutamato monosódico en murinos

La neuroendocrinoinmunología estudia las interacciones multidireccionales entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune.<sup>(6)</sup> Los órganos centrales de estos

sistemas son el cerebro/hipotálamo (nervioso), la hipófisis (endocrino), la médula ósea y el timo (inmune). Los órganos periféricos incluyen el sistema nervioso vegetativo o autónomo con sus ganglios simpáticos y parasimpáticos, y el sistema nervioso entérico. El sistema endocrino posee en la periferia las glándulas suprarrenales, las adrenales (ovarios y testículos), las tiroides y las glándulas mamarias, entre otras; mientras que en el sistema inmune se hallan los órganos linfoides secundarios (bazo, anillo de *Waldeyer*, ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a diferentes mucosas, apéndice) y los terciarios.<sup>(6)</sup>

En el sistema nervioso central y periférico, el glutamato monosódico ocasiona crisis convulsivas, enlentecimiento del aprendizaje, hiperactividad, agresividad, disminución de la actividad motora y de la fuerza muscular, manifestaciones atáxicas, aumento de la neurotoxicidad en modelos de esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis autoinmune.<sup>(14,15,16,17,18,19,20,21,22)</sup>

Asimismo, provoca hipertensión arterial, degeneración y necrosis en las fibras cardíacas e incremento de los procesos aterogénicos.<sup>(23,24)</sup> Aumenta la secreción de citocinas proinflamatorias y la quimiotaxis de células inflamatorias. Disminuye la producción de IgA, lo que aumenta la ocurrencia de procesos infecciosos en las mucosas.<sup>(5)</sup> Permite inducir animales obesos con alteraciones en los perfiles glucídicos, lipídicos, intolerancia a la glucosa, resistencia periférica a la insulina y disfunción de los islotes pancreáticos.<sup>(17,25,26)</sup>

Se han comprobado alteraciones reproductivas durante el período neonatal y la adultez. En los machos causa anomalías morfológicas de los espermatozoides, reduce la espermatogénesis, causa hemorragia testicular y destruye la arquitectura de los túbulos seminíferos. Además, induce la disminución significativa en los pesos absolutos y relativos de los testículos, el epidídimo, la próstata y la vesícula seminal; limita la altura del epitelio seminífero y el diámetro tubular; y afecta la maduración de los espermatozoides porque acelera su tránsito. En las hembras restringe los ovocitos y desarrolla los quistes ováricos foliculares, folículos primarios y atrésicos totales.<sup>(27,28,29)</sup>

La placenta impide el paso del ácido glutámico materno al feto y mantiene la homeostasis de sus concentraciones. Esta sustancia se produce en el hígado por el feto y el lactante.<sup>(2)</sup> Sus acciones excitotóxicas afectan el eje hipotalámico-hipofisiario-mamario para la secreción láctea: roedores hembras tienen menos leche materna y de poca calidad, lo cual se evidencia en el peso corporal de las crías durante el período neonatal.<sup>(5)</sup>

El glutamato monosódico destruye la arquitectura renal. Produce fibrosis y orinas alcalinas. Incrementa los cálculos y la hidronefrosis. Induce la infiltración de células inflamatorias en el parénquima renal.<sup>(30,31)</sup> Causa involución del tejido

tímico, lo que incide negativamente en la respuesta inmune celular adquirida. Potencia la inflamación crónica al aumentar la producción de citocinas proinflamatorias y el patrón T helper 1 (Th1). Altera el procesamiento y presentación antigénica; exacerba los brotes en la esclerosis autoinmune; facilita las metástasis en el cáncer;<sup>(15,32,33,34)</sup> y favorece la esteatosis, la distorsión de la arquitectura hepática, y la hipertrofia y la infiltración de células inflamatorias en el bazo.<sup>(15)</sup>

Los receptores de la melatonina se distribuyen en el sistema nervioso, cardiovascular, reproductivo y gastrointestinal.<sup>(35,36)</sup> Esta neurohormona regula los ritmos circadianos, es antiinflamatoria, inmunomoduladora, anticancerígena y antioxidante. Mejora la actividad de los linfocitos citolíticos naturales (NK), estimula secreción de las interleucinas 2 (IL-2) e IL-6, y previene la formación de tumores al activar a los linfocitos y los monocitos-macrófagos. Mantiene el equilibrio en el tracto reproductor femenino, y favorece el aprendizaje, la memoria y las manifestaciones conductuales.<sup>(37)</sup>

Un incremento en los niveles de ácido glutámico periférico pudiera dañar los sitios de síntesis de melatonina. En los modelos murinos se describe un estado de inflamación crónica mantenida, evidenciado en diferentes enfermedades;<sup>(32,33)</sup> pero, según demostraron varios autores, un aumento de glutamato en sangre no altera la homeostasis inflamatoria.

En los modelos animales de neurotoxicidad, el glutamato monosódico deteriora la acción coordinada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal inmune. Los linfocitos T y B tienen receptores para modular las funciones el ácido glutámico, que se libera por las células dendríticas en el procesamiento y la presentación antigénica, durante la sinapsis inmunológica, y se une a los receptores metabotrópico de Glu1 en el linfocito T. Esto conlleva a su proliferación y la secreción de citocinas del patrón Th1;<sup>(6,38)</sup> también pudiera ser una de las causas de que la respuesta inmune induzca daño en tejidos del organismo como sucede en las enfermedades reumatológicas.<sup>(38)</sup>

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune de carácter inflamatorio y neurodegenerativa, relacionada con infecciones virales crónicas como el virus de *Epstein Barr*. En los modelos murinos, cuando se administra el glutamato monosódico, ocurre desmielinización del sistema nervioso central, la médula espinal y daño de la barrera hematoencefálica, aunque los mecanismos no están esclarecidos.<sup>(39)</sup> Los niveles elevados de glutamato periférico modifican la homeostasis inmunológica y la respuesta inmune lesiona las vainas de mielina. En los pacientes con esclerosis múltiple mantener los niveles basales de ácido glutámico se considera una alternativa de diagnóstico y tratamiento.

Las elevaciones de glutamato favorecen ciertos cánceres como el glioma. En esta tumoración se compromete barrera hematoencefálica, esto causa mayor entrada de ácido glutámico al sistema nervioso central y, en consecuencia, se amplifican los mecanismos inflamatorios dañinos.<sup>(33)</sup> El glutamato se incrementan en condiciones patológicas agudas isquémicas, hemorrágicas, traumatismos y enfermedades cerebrales crónicas neurodegenerativas. El daño directo a las neuronas y las glías, la disfunción de los transportadores de ácido glutámico y la exocitosis de las vesículas glutaminérgicas resultan mecanismos que propician esta situación.<sup>(33)</sup>

Varios tejidos periféricos tienen receptores para el glutamato monosódico y, por ende, se dañarían sus funciones al elevarse los niveles plasmáticos de esta sustancia. Se complejiza establecer con precisión si la obesidad, el síndrome metabólico, las manifestaciones de autoinmunidad y las alteraciones al sistema inmune, estimuladas por la sal glutamato, se causan por la afectación del suprasistema neuroendocrinoimmune.

La pandemia de COVID-19 planteó un reto a los sistemas sanitarios del planeta. El virus SARS-CoV-2 utilizó como puerta de entrada receptores moleculares con distribución en pulmones, arterias, venas, riñones, hígado, corazón y tejido nervioso. Se describió su neurotropismo y neurovirulencia.<sup>(40)</sup> La coinfección de la COVID-19 con otros agentes neurotrópicos, como el Dengue, el Zika, el Chikungunya o el nemátodo *Angiostrongylus cantonensis*, provocó secuelas desconocidas en el sistema nervioso de los individuos. Los mecanismos proinflamatorios y de daño neurológico, asociados al consumo de glutamato monosódico, agravaron la compleja situación sanitaria de los países donde estas enfermedades son endémicas.<sup>(36)</sup>

## Conclusiones

El glutamato monosódico en roedores puede causar alteraciones en los órganos del suprasistema neuroendocrinoimmune y afectar sus funciones homeostáticas. Trae como consecuencias roedores obesos, con trastornos metabólicos, reproductivos e inmunes. Los mecanismos patogénicos no se conocen con exactitud. Se deben estudiar los perjuicios de su consumo en animales y comparar los diferentes modelos de obesidad relacionados con esta sustancia. Las inconsistencias y contradicciones en la extrapolación de los datos y las implicaciones fisiológicas obtenidas, en murinos u otras especies, al ser humano exigen realizar análisis epidemiológicos y estadísticos rigurosos. Quedan

pendientes muchas interrogantes sobre las modificaciones fisiopatológicas del ácido glutámico; por tanto, se debe cuidar el consumo de productos que lo contengan, especialmente en personas con enfermedades inflamatorias de base.

## Referencias bibliográficas

1. Masic U, Yeomans MR. Behaviour, appetite and obesity. Monosodium glutamate delivered in a protein-rich soup improves subsequent energy compensation. *JNS*. 2014;3(15):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1017/jns.2014.15>
2. Nonye H. Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). *Pathophysiology*. 2017;24(4):243-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2017.08.001>
3. Zhou Y, Danbolt NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm*. 2014;121(8):799-817. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
4. Yulyaningsih E, Rudenko IA, Valdearcos M, Dahlén E, Vagena E, Chan A, *et al*. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier. *Cell Rep*. 2017;19(11):2257-71. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.celrep.2017.05.060>
5. Suárez G, Perera A, Clapés S, Fernández T, Egaña E. Estandarización de un modelo para inducir obesidad en ratas. *Medisur*. 2013 [acceso 21/01/2018];11(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2486>
6. Pérez OG, Vega IG. *La Inmunología en el humano sano para estudiantes de Ciencias Médicas*. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016.
7. Bai W, Yuan-Guo Z. Homeostasis of the intraparenchymal-blood glutamate concentration gradient: maintenance, imbalance, and regulation. *Mol Neurosci*. 2017;10:400. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Fnmol.2017.00400>
8. Manyevitch R, Protas M, Scarpiello S, Deliso M, Bass B, Nanajian A, *et al*. Evaluation of metabolic and synaptic dysfunction hypotheses of Alzheimer's disease (AD): a meta-analysis of CSF Markers. *Curr Alzheimer Res*. 2018;15(2):164-81. DOI: <https://doi.org/10.2174%2F1567205014666170921122458>
9. Hawkins RA, Viña JR. How glutamate is managed by the blood-brain barrier. *Biol*. 2016;5(4):37. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fbiology5040037>

10. Gudiño G, Ureña ME, Rivera MC, Feria AI, Beas C. Excitotoxicity triggered by neonatal monosodium glutamate treatment and blood-brain barrier function. *Arch Med Res.* 2014;45(8):653-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.014>
11. Obayashi Y, Nagamura Y. Does monosodium glutamate really cause headache? A systematic review of human studies. *J Headache Pain.* 2016;17:54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0639-4>
12. Roth CL. Hypothalamic obesity in craniopharyngioma patients: disturbed energy homeostasis related to extent of hypothalamic damage and its implication for obesity intervention. *J Clin Med.* 2015;4(9):1774-97. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm4091774>
13. Miranda RA, Agostinho AR, Trevenzoli IH, Barella LF, Franco CC, Trombini AB, *et al.* Insulin oversecretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(4):1075-86. DOI: <https://doi.org/10.1159/000358677>
14. Albrahim T, Binobead MA. Roles of moringa oleifera leaf extract in improving the impact of high dietary intake of monosodium glutamate-induced liver toxicity, oxidative stress, genotoxicity, DNA damage, and PCNA alterations in male rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:4501097. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4501097>
15. Ogbuagu OE, Nweke IN, Unekwe PC. Organ toxicity of monosodium glutamate in adult albino Wistar rats. *J Med Investig Pract.* 2015 [acceso 12/01/2018];10(1):1-7. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/jomip/article/view/213769>
16. Korayem HE, Abdo M, Naim MM, Yones SE, Hosny S. Potential therapeutic effect of hematopoietic stem cells on cerebellar ataxia in adult female rats subjected to cerebellar damage by monosodium glutamate. *J Neurol Neurophysiol.* 2014 [acceso 12/01/2018];5(6):240. Disponible en: <https://www.iomcworld.org/open-access/potential-therapeutic-effect-of-hematopoietic-stem-cells-on-cerebellar-ataxia-in-adult-female-rats-subjected-to-cerebell-46116.html>
17. Hamza RZ, Al-Salmi FA, El-Shenawy NS. Evaluation of the effects of the green nanoparticles zinc oxide on monosodium glutamate-induced toxicity in the brain of rats. *PeerJ.* 2019;7:e7460. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.7460>

18. Zhang Y, He X, Meng X, Wu X, Tong H, Zhang X, *et al.* Regulation of glutamate transporter trafficking by Nedd4-2 in a Parkinson's disease model. *Cell Death Dis.* 2017;8:e2574. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.454>
19. Rajda C, Pukoli D, Bende Z, Majláth Z, Vécsei L. Excitotoxins, mitochondrial and redox disturbances in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):353. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18020353>
20. Lin TY, Huang WJ, Wu CC, Lu CW, Wang SJ. Acacetin Inhibits glutamate release and prevents kainic acid-induced neurotoxicity in rats. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88644. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088644>
21. Shah SA, Lee HY, Bressan RA, Yun DJ, Kim MO. Novel osmotin attenuates glutamate-induced synaptic dysfunction and neurodegeneration via the JNK/PI3K/Akt pathway in postnatal rat brain. *Cell Death Dis.* 2014;5:e1026. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.538>
22. Lutgen V, Narasipura SD, Sharma A, Min S, Al-Harhi L.  $\beta$ -Catenin signaling positively regulates glutamate uptake and metabolism in astrocytes. *J Neuroinflam.* 2016;13(1):242. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0691-7>
23. Onalapo AY, Odetunde I, Akintola AS, Ogundeji MO, Ajao A, Abelawo AY, *et al.* Dietary composition modulates impact of food-added monosodium glutamate on behaviour, metabolic status and cerebral cortical morphology in mice. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:417-28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.172>
24. Elbassuoni EA, Ragy MM, Ahmed SM. Evidence of the protective effect of l-arginine and vitamin D against monosodium glutamate-induced liver and kidney dysfunction in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:799-808. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.093>
25. Hernandez RJ, Mahmoud AM, Konigsberg M, Lopez NE. Obesity: pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:503-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
26. Morais J, Aparecida R, Barella LF, Palma K, Silva V, Fabricio GS, *et al.* Maternal diet supplementation with n-6/n-3 essential fatty acids in a 1.2 : 1.0 ratio attenuates metabolic dysfunction in MSG-induced obese mice. *Int J Endocrinol.* 2013;2016:9242319. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9242319>
27. Kianifard D. Protective effects of morus alba (*M.alba*) extract on the alteration of testicular tissue and spermatogenesis in adult rats treated with

monosodium glutamate. Med Sci. 2015;4(1):1959-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.5455/medscience.2014.03.8191>

28. Hernández RJ, Alarcón FJ, Escobar MC, Almanza JC, Merino H, Konigsberg M, *et al.* Biochemical alterations during the obese-aging process in female and male monosodium glutamate (MSG)-treated mice. Int J Mol Sci. 2015;15(7):11473-94. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150711473>

29. Simões R, Alves RO, de Lima JL, Castro C, Martins L, de Tarso P, *et al.* Reproductive alterations in hyperinsulinemic but normoandrogenic MSG obese female rats. J Endocrinol. 2016;229(2):61-72. DOI: <https://doi.org/10.1530/joe-15-0453>

30 Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review. J Biomed Sci. 2015;22:93. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0192-5>

31. Sharma A, Prasongwattana V, Cha'on U, Selmi C, Hipkiao W, Boonnate P, *et al.* Monosodium glutamate (MSG) consumption is associated with urolithiasis and urinary tract obstruction in rats. PLoS One. 2013;8(9):e75546. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075546>

32. Al Gawwam G, Sharquie IK. Serum glutamate is a predictor for the diagnosis of multiple sclerosis. Scient World J. 2017;2017:9320802. DOI: <https://doi.org/10.1155%2F2017%2F9320802>

33. Blaylock RL. Mecanismos inmunoexcitatorios en la proliferación de gliomas, invasión y metástasis ocasionales. Surg Neurol Int. 2013;4:15-25. DOI: <https://doi.org/10.4103%2F2152-7806.106577>

34. Ruth MR, Field CJ. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. J Anim Sci Biotechnol. 2013;4(1):27-30. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F2049-1891-4-27>

35. Padrón AA, Martínez A. Estrés, psiconeuroendocrinoinmunología y enfermedades reumatológicas. Actualización del tema. Rev Cub Reumatol. 2018 [acceso 07/12/2018];20(3):57-60. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6802811>

36. González M, Padrón AA. Factores etiopatogénicos de las enfermedades autoinmunes en el siglo XXI. Rev Cub Invest Bioméd. 2021 [acceso 12/05/2021];40(1):e842. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1289454>

37. González M, Padrón AA. Causality: autoimmunity and cáncer. Rev Cub Invest Bioméd. 2019 [acceso 11/02/2020];38(1). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/170/pdf>
38. Padrón AA, Dorta AJ. Activación del complemento por la vía de las lectinas: rol en las enfermedades reumáticas. Rev Cub Reumatol. 2017 [acceso 21/01/2019];19(supl 1):231-4. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1093763>
39. Pedraz B, Sammer G. Importancia del glutamato en las funciones neuroendocrinológicas en la esclerosis múltiple relacionadas con la fatiga. Rev Neurol. 2018;67(10):387-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6710.2018110>
40. Bermejo AJ, Cervera JM. Lighting up dark areas of COVID-19. Ann Case Report. 2020;14(2):394-9. DOI: <http://doi.org/10.29011/2574-7754.100394>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.